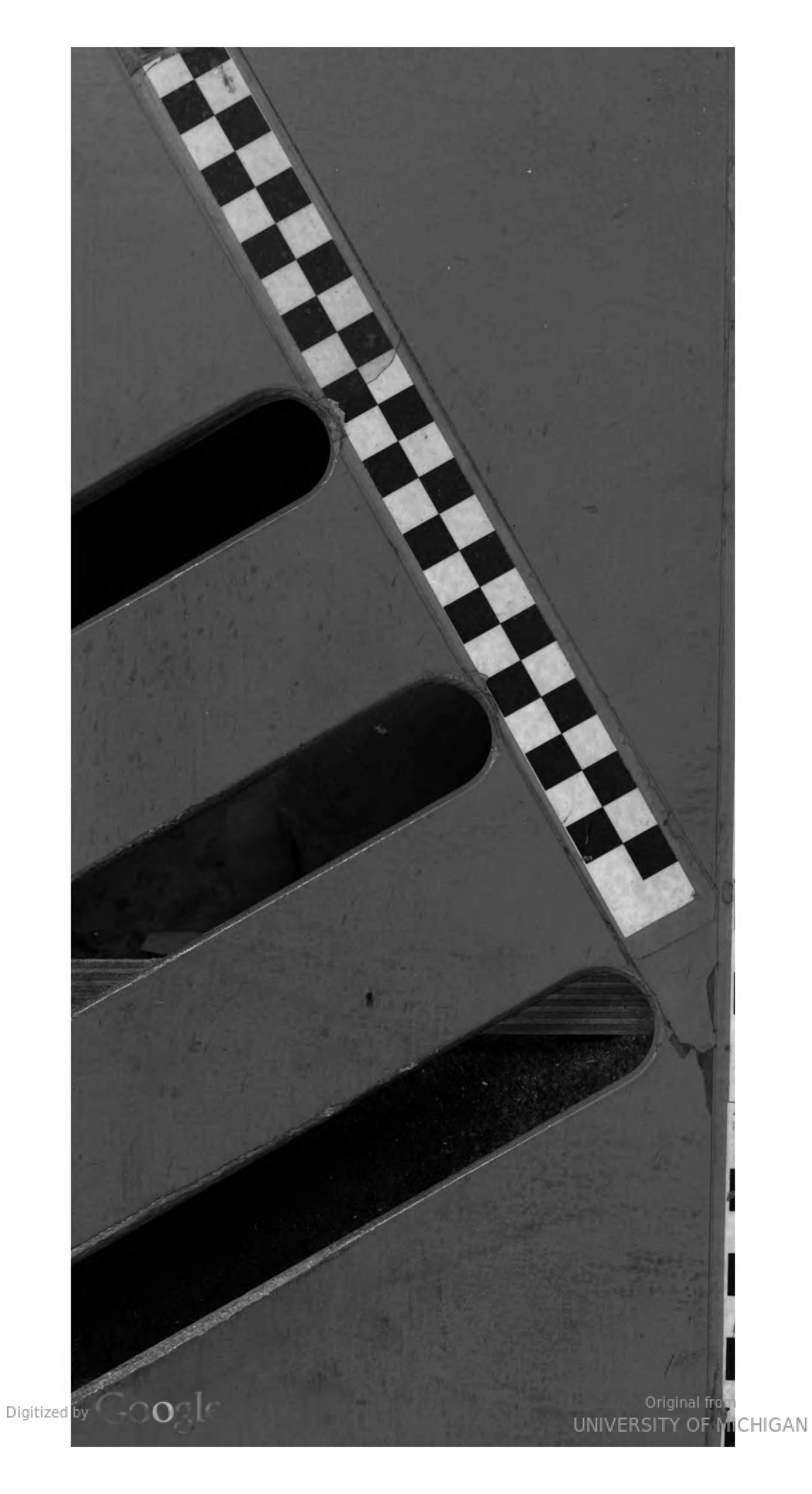



1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

DR. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

DR. A. GOLDSCHEIDER,
ord. Hon.-Professor,
Direktor des poliklinischen Instituts

DR. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

DR. W. VON LEUBE,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

DR. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

DR. A. VON STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

DR. R. STÄHELIN,
Professor der med. Klinik
in Basel,

DR. C. VON NOORDEN,
Professor in Frankfurt a. M.,

DR. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

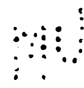
Achtzigster Band.

Mit 6 Tafeln, 14 Textfiguren und 31 Kurven im Text.

BERLIN 1914.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW., UNTER DEN LINDEN 68.





Inhalt.







I.

Ueber die Bestimmung der diabetischen Azidosis durch Untersuchung der Kohlensäurespannung in der Lungenluft.

Von

Dr. **L. S. Fridericia,** Kopenhagen.

(Mit 8 Kurven im Text.)

Eine Reihe physiologischer Arbeiten der letzten Jahre hat uns neue Aufschlüsse über die Regulation der Blutreaktion gegeben, besonders über die Bedeutung der Respiration für diesen Regulationsprozess. Diese Arbeiten haben uns neue Mittel zur Untersuchung pathologischer Zustände, die von einer abnormen Säurebildung im intermediären Stoffwechsel begleitet werden, an die Hand gegeben. Eins dieser Mittel ist die Untersuchung der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft der Lungen. Ich habe den Versuch gemacht, ob diese Untersuchungsmethode sich zur Bestimmung der diabetischen Azidosis anwenden lässt, und ob sie Aufschlüsse gibt, die mit den Resultaten der Untersuchungsmethoden übereinstimmen, die man früher angewandt hat. Im folgenden will ich die Resultate meiner Untersuchungen mitteilen, aber es ist nötig, zunächst einige orientierende Bemerkungen zu machen.

Im Jahre 1905 gab der englische Physiologe Haldane eine einfache Methode zur Untersuchung der Kohlensäurespannung der Luft an, die sich in den Lungenalveolaren findet[1]). Er liess eine Versuchsperson so tief wie möglich durch ein langes Glasrohr ausatmen und schloss darauf das Rohr; gegen Ende der forzierten Exspiration wurde die Alveolarluft in die Röhre entleert und ein Teil von ihr wurde analysiert. Haldane fand nun mit dieser Methode, dass die Kohlensäurespannung in der Lungenluft (Alveolar-Kohlensäurespannung) zwar bei den verschiedenen Menschen individuell verschieden sein konnte, aber dass diese Spannung bei derselben Person ausserordentlich konstant war. Wenn man sie künstlich zu vermehren suchte, z. B. dadurch, dass man eine Person kohlensäurehaltige Luft einatmen liess, so war die Folge, dass die Respiration so sehr erhöht wurde, dass die Kohlensäurespannung in der

---

1) The journ. of physiol. 1905. Vol. 32. p. 225.



Lungenluft nur unbedeutend stieg; ebenso ging es, wenn die Person Muskelarbeit ausführte und dadurch ihre Kohlensäureproduktion erhöhte; ihre Respiration verstärkte sich, so dass die erhöhte Kohlensäuremenge vom Blut ausgewaschen wurde und die Kohlensäurespannung der Lungenluft sich fast konstant hielt. Die Kohlensäurespannung der Lungenluft und des Arterienbluts betrachtete Haldane praktisch als identisch, was Aug. Kroghs Untersuchungen[1]) auch im höchsten Grad wahrscheinlich machen.

Jedoch zeigten spätere Untersuchungen, dass sich die Kohlensäurespannung der Lungenluft unter vielen Verhältnissen nicht so konstant hielt, wie Haldanes erste Untersuchungen anzudeuten schienen. Man fand, dass die alveoläre Kohlensäurespannung bei Sauerstoffmangel, im diabetischen Koma, bei Fieber und in mehreren anderen Fällen[2]) niedriger wurde. Alle diese Zustände hatten das Gemeinsame, dass sich unter ihnen abnorm grosse Säuremengen im intermediären Stoffwechsel bildeten. Nun ist die Kohlensäure ja auch eine Säure, und wenn das Blut in diesen Fällen eine niedrigere Kohlensäurespannung bekam, so sah das also aus, als ob der Blutgehalt der einen Säure sank, wenn sein Gehalt an anderen Säuren vermehrt wurde. Hierdurch wurde man dazu geführt, sich näher mit der Rolle zu beschäftigen, die die Kohlensäurespannung für die Reaktion des Blutes spielt.

Von mehreren Physiologen wurde fast gleichzeitig die Anschauung geäussert, dass die Veränderung der Kohlensäurespannung des Blutes eins der Mittel wäre, die der menschliche Organismus benutzt, um die Reaktion des arteriellen Bluts zu regulieren. Und die Kohlensäurespannung des Bluts könnte der Organismus durch Verstärkung oder Schwächung der Respiration (der Lungenventilation) verändern. Nicht die Kohlensäurespannung, sondern die Blutreaktion war der Faktor, den der Organismus konstant zu halten suchte. Das Mengenverhältnis zwischen den sauren und basischen Blutbestandteilen könnte wohl variieren, aber das Gleichgewicht zwischen ihnen, die Blutreaktion, verändere sich nicht. Diese ganze Auffassung ruhte zunächst auf einer sehr hypothetischen Grundlage. Erst nachdem Hasselbalch im Finseninstitut zu Kopenhagen eine genaue physikalisch-chemische Methode zur Bestimmung der Blutreaktion[3]) ausgearbeitet hatte, gelang es ihm und seinen Schülern, die Bedeutung der Kohlensäurespannung für die Blutreaktion[4]) nachzuweisen und eine experimentelle Grundlage für die

1) Skandinav. Archiv f. Physiol. 1910. Bd. 23.

2) Eine Uebersicht hierüber findet sich bei L. S. Fridericia u. Otto Olsen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 107.

3) Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 30.

4) Hassselbalch og Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 38. S. 77 und Skandinav. Archiv f. Physiol. 1912. Bd. 27. S. 13. — Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 41. S. 247.



Theorie von der Konstanz der Blutreaktion zu schaffen. Am instruktivsten sind Hasselbalchs Untersuchungen über den Einfluss der Kost auf die Regulation der Blutreaktion[1]). Eine Versuchsperson bekam in einer Periode eine mehr saure Kost (Fleischkost), in einer anderen eine mehr alkalische (Pflanzenkost). Es ergab sich, dass die Reaktion ihres arteriellen Bluts unter den beiden Diätformen gleich war, aber während der sauren Diät war die Kohlensäurespannung in Blut und Lungenluft niedriger, als während der alkalischen Diät. Umgekehrt war ihr Urin in der Fleischperiode saurer als in der Pflanzenperiode. Gegen die erhöhte Säurezufuhr in der Fleischperiode hatte der Organismus zwei Regulationsmittel angewandt: er hatte die Kohlensäurespannung in seinem Blut vermindert und die Säureausscheidung durch den Urin vermehrt. Von älteren Untersuchern weiss man ausserdem, dass der menschliche Organismus unter diesen Verhältnissen noch ein drittes Regulationsmittel anwendet: Bei einer sauren Diät (Fleischkost) wird mehr Ammoniak im intermediären Stoffwechsel als bei einer alkalischen gebildet[2]). Mit Hilfe dieser drei Regulationsmittel hatte der normale Organismus in Hasselbalchs Versuch die Reaktion seines arteriellen Bluts konstant gehalten. Durch Variierung seiner Versuche zeigte Hasselbalch ausserdem, dass die zwei Regulationsprozesse, die er untersucht hatte (Veränderungen im Säuregrad des Urins und in der Kohlensäurespannung des Arterienbluts), nicht unabhängig voneinander wirkten. Wenn der Urin saurer wurde, wurde die Kohlensäurespannung immer niedriger und umgekehrt. Der Organismus setzte niemals einen der Regulationsprozesse allein in Gang, sondern immer beide. Sie wirkten parallel, und der eine Prozess war in fester Abhängigkeit vom anderen.

Nach diesen Bemerkungen kann ich zum Gegenstand meiner Untersuchungen übergehen: zur diabetischen Azidosis. Bei den Diabetikern finden sich während der Azidosis abnorm grosse Mengen saurer Azetonstoffe im Blut. Es ist altbekannt, dass der diabetische Organismus hiergegen durch Anwendung zweier der Regulationsmittel reagiert, die der normale Organismus in Hasselbalchs Versuch anwandte: bei diabetischer Azidosis werden mehr Säuren mit dem Urin ausgeschieden und wird mehr Ammoniak im intermediären Stoffwechsel gebildet als normal. Aber mehrere neuere Untersucher haben nun gezeigt, dass der Diabetiker auch das dritte der erwähnten Regulationsmittel gegen die Säurebildung

1) Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 46. S. 403. Hier findet man eine erschöpfende Uebersicht (mit Literatur) über den ganzen Gegenstand. Ausserdem sind hier einige Verhältnisse besprochen und untersucht (Die Irritabilität des Respirationszentrums), die die Regulation der Blutreaktion komplizieren und bewirken, dass z. B. eine herabgesetzte Kohlensäurespannung in der Lungenluft nicht immer auf dem Vorhandensein anderer Säuren zu beruhen braucht.

2) Coranda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1880. Bd. 12. S. 76 und Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1893. Bd. 17. S. 10.



anwendet: er setzt durch Vermehrung seiner Respiration (Lungenventilation) die Kohlensäurespannung in seinem arteriellen Blut herab. Die Engländer Beddard, Pembrey und Spriggs[1]) waren die ersten, die sahen, dass beim diabetischen Koma die Kohlensäurespannung der Lungenluft bis unter die Hälfte ihres normalen Wertes sank. In einem Fall fanden sie ausserdem, dass die Kohlensäurespannung wieder stieg, wenn die Kranken nach dem Koma sich wieder erholten, und ebenso, dass die Spannung stieg, wenn die Kranken Natrium bicarb. bekamen. Später erschienen zwei deutsche Arbeiten über die Kohlensäurespannung der Lungenluft bei Diabetikern, die eine von Porges, Leimdörfer und Marcovici[2]), die andere von Hermann Straub[3]). Obwohl in den beiden Arbeiten eine verschiedene Methodik angewandt wurde, stimmen ihre Resultate im wesentlichen überein. Straub untersuchte die Alveolarluft der Lungen mit der Haldaneschen Methode (s. o.), Porges, Leimdörfer und Marcovici liessen dagegen die Versuchsperson $^1/_2$ Minute in einen Gummiballon ein- und ausatmen und analysierten danach die Ballonluft; ihre Resultate zeigen, dass auch diese Methode brauchbar ist, obwohl dabei die Kohlensäurespannung nicht des Arterienbluts, sondern vielleicht eher des Venenbluts bestimmt wird; aber bei dieser Methode finden sich weit grössere Abweichungen zwischen den Doppelbestimmungen als bei der von Haldane. Da Haldanes Methode überdies bequemer ist, darf sie sicher vorgezogen werden.

Aus den beiden deutschen Arbeiten geht hervor, dass bei unbehandelter diabetischer Azidosis die Kohlensäurespannung der Lungenluft immer herabgesetzt ist, am stärksten bei drohender Azidosis. Ausserdem ergibt sich, besonders aus Straubs Arbeit, dass, wenn ein Diabetiker auf kohlehydratfreie Diät gesetzt wird, dann seine Alveolar-Kohlensäurespannung temporär sinkt, während umgekehrt die Zuführung von Natriumbikarbonat bei diabetischer Azidosis bewirkt, dass die herabgesetzte Kohlensäurespannung zu normalen Werten ansteigt.

Die abnorme Säurebildung im intermediären Stoffwechsel bei Diabetikern setzt also ganz dieselben Regulationsprozesse in Gang, die eine erhöhte Säurezufuhr mit der Kost bei Normalen hervorruft; nur quantitativ besteht ein grosser Unterschied, indem der Umfang der Schwankungen in den regulierenden Prozessen bei Diabetikern weit grösser als bei Normalen ist. Wie erwähnt, ist das Resultat der Wirksamkeit der Regulationsprozesse beim normalen Organismus, dass die Reaktion des Arterienbluts konstant bleibt. Ob die Regulation der Blutreaktion bei Diabetikern mit Azidosis ebenso genau wirkt, wissen wir noch nicht. Mit dieser Frage, die nur mit Hasselbalchs Methoden untersucht werden

1) Brit. med. journ. 1908. Vol. 2. p. 578 und The journ. of physiol. 1908. Vol. 37. p. 39.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1911. Bd. 73. S. 389.

3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 109. S. 223.

kann, habe ich mich nicht beschäftigt. Dagegen habe ich eine andere Seite der Frage zur Untersuchung aufgenommen.

Wie erwähnt, hat Hasselbalch gezeigt, dass bei Gesunden zwei von den Regulationsprozessen in bestimmter Abhängigkeit voneinander stehen, nämlich der Säuregrad des Urins und die Kohlensäurespannung der Lungenluft. Nun ist es sowohl von theoretischem als auch praktischem Interesse, in Erfahrung zu bringen, ob eine entsprechende gegenseitige Abhängigkeit zwischen den verschiedenen Regulationsprozessen bei diabetischer Azidosis besteht. Ich habe es unternommen, zu untersuchen, ob sich bei diabetischer Azidosis ein Zusammenhang zwischen den Variationen in der Ammoniakausscheidung mit dem Urin und in der Kohlensäurespannung der Lungenluft findet.

Ueber dieselbe Frage sind früher einige wenige (drei) Untersuchungsreihen von Porges, Leimdörfer und Marcovici veröffentlicht[1]). In diesen Untersuchungen zeigte es sich andeutungsweise, dass die Kohlensäurespannung der Lungenluft bei Diabetikern in den Perioden, wo sie eine hohe Ammoniakausscheidung hatten, durchweg niedriger war, als in den mit niedriger Ammoniakausscheidung. Aber eine konstante Abhängigkeit zwischen Kohlensäurespannung und Ammoniakausscheidung fand sich nicht; in Porges, Leimdörfers und Marcovicis Versuchstabellen schwanken die beiden Grössen oft unabhängig voneinander. Jedoch könnte das darauf beruhen, dass die Methode bei der Kohlensäurebestimmung, wie erwähnt, in diesen Untersuchungen weniger genau war. Da die Untersuchungen ausserdem an Zahl so gering waren, drängte die Frage darauf, von neuem aufgenommen zu werden.

Ich habe daher die Kohlensäurespannung in der Lungenluft bei acht Diabeteskranken mit Azidosis täglich untersucht. Gleichzeitig wurde die Ammoniakausscheidung der Kranken pro 24 Stunden bestimmt[2]). Die Kohlensäurespannung der Lungenluft wurde mit der Haldaneschen Methode in gleicher Weise wie in meinen früheren Untersuchungen bestimmt[3]). Von jedem Kranken wurden täglich zwei Bestimmungen, immer zur selben Tageszeit (Nachmittag) gemacht.

Die Ammoniakbestimmungen im Urin (von Dr. Lauritzen ausgeführt) wurden nach der von Björn-Andersen und M. Lauritzen an-

1) l. c.

2) Sieben von diesen Untersuchungsreihen sind auf Dr. med. M. Lauritzens Klinik vorgenommen. Die Ammoniak- und Zuckerbestimmungen im Urin der Kranken wurden von Dr. Lauritzen vorgenommen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle vielmals danke. Die Luftanalysen habe ich im Universitäts-Institut für allgemeine Pathologie vorgenommen. Eine Untersuchungsreihe ist im Reichshospital, med. Abt. B., ausgeführt, dessen klinischer Assistent, Herr cand. med. Aage Jacobsen, hier meinen Dank entgegennehmen möge, weil er so freundlich war, in diesem Falle die Urinbestimmungen auszuführen.

3) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1912. Bd. 107. S. 236.

gegebenen Methode gemacht[1]). Zwar werden mit dieser Methode auch andere formoltitrierbare Stoffe als Ammoniak bestimmt; doch ist man berechtigt, sie anzuwenden, da nachgewiesen ist, dass sie Resultate gibt, die mit den Resultaten der Ammoniakbestimmungen bei Vakuumdestillation parallel gehen[1]).

Die quantitative Zuckerbestimmung im Urin wurde mittelst Polarisation vor und nach der Gärung vorgenommen. Der Gehalt der Kost an Eiweiss, Fett und Kohlehydrat und Alkohol wurde annäherungsweise nach den Chr. Jürgensenschen Tabellen berechnet.

Im übrigen wird auf die beigegebenen Tabellen verwiesen, wo alle Ergebnisse angeführt sind.

Die besten Aufschlüsse müsste die Untersuchung der Patienten geben, deren Azidosis stark schwankte. Deshalb sind nur Patienten mit schweren Formen von Diabetes untersucht, und in den meisten Fällen sind die Kranken vor und nach der Behandlung untersucht.

Auf den beifolgenden Kurven sind die Untersuchungsresultate graphisch abgebildet. Auf den Kurven ist die Kohlensäurespannung der Lungenluft für jeden Tag in Millimetern angegeben und diese Punkte durch eine ausgezogene Linie verbunden, während die punktierte Linie Punkte verbindet, die die Ammoniakausscheidung in Gramm pro 24 Stunden angibt.

Zunächst zeigen die Kurven und Tabellen in Uebereinstimmung mit den früheren Untersuchungen, dass die Patienten mit diabetischer Azidosis und hoher Ammoniakausscheidung abnorm niedrige Kohlensäurespannung in der Lungenluft haben. Bei Gesunden schwankt die Kohlensäurespannung der Lungenluft in der Regel zwischen 33 und 44 mm[2]) [nach Untersuchungen von Fitzgerald und Haldane[3])]. Bei den Patienten auf Kurve II, III, IV, V und VII beträgt die Kohlensäurespannung dagegen zwischen 20 und 25 mm vor der Behandlung und daneben haben sie eine hohe Ammoniakausscheidung mit dem Urin. Die Kurven zeigen, dass unter der Behandlung die Ammoniakausscheidung sinkt und die Kohlensäurespannung oft bis zu normalen Werten steigt. Betrachtet man die Kurven näher, so wird man finden, dass die Kohlensäurespannung in der Lungenluft jedesmal steigt, wenn die Ammoniakausscheidung mit dem Urin sinkt. Die ausgezogene und die punktierte Kurve werden dadurch einigermassen Spiegelbilder. Dieses Verhalten ist besonders in Kurven von Patienten deutlich, deren Kohlensäurespannung grosse

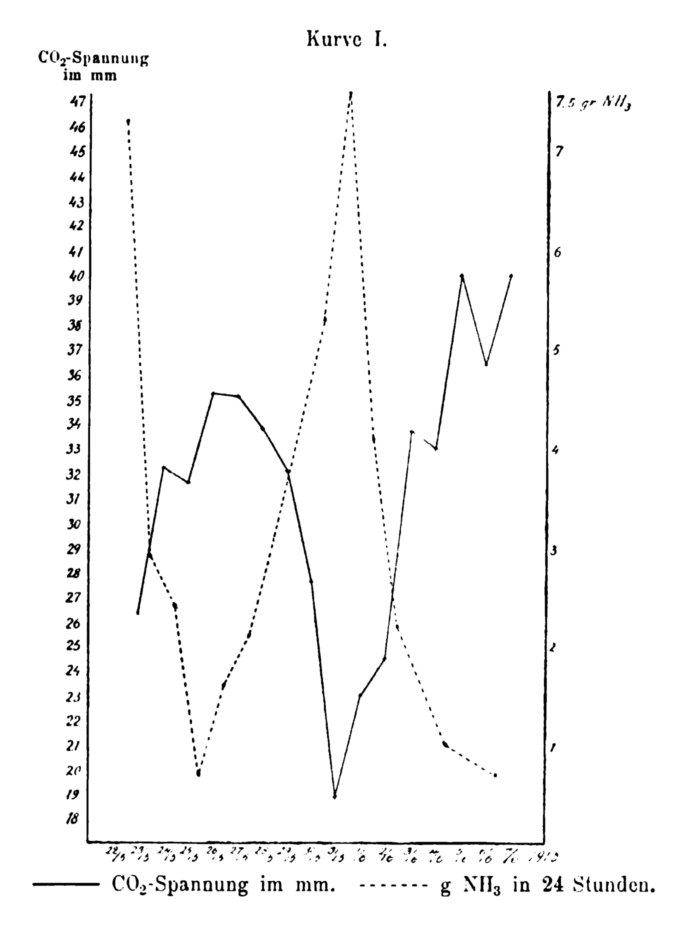
1) Nordisk Tidskr. f. Terapi. 1908—09. 7. Aarg. S. 257 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Vol. 64. S. 21.

2) Die Kohlensäurespannung bedeutet den Partialdruck der Kohlensäure in der Lungenluft bei dem herrschenden Barometerdruck. In den Tabellen ist sowohl die Kohlensäurespannung angegeben, als auch wieviel Kohlensäure in pCt. sich in der wasserdampfgesättigten Lungenluft findet.

3) The Journ. of Physiol. 1905. Vol. 32. p. 486.

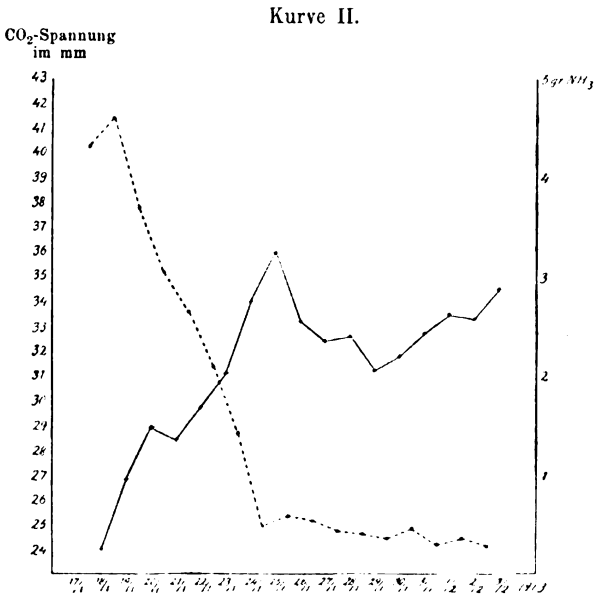


Kurve I.



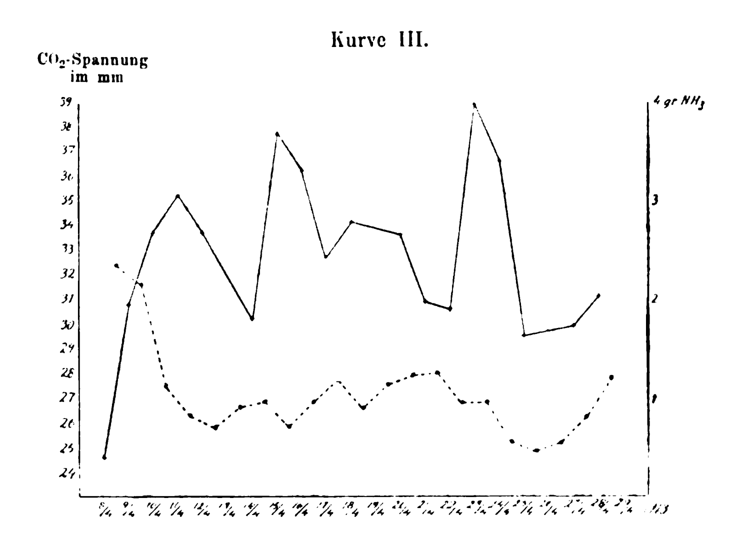
——— CO_2-Spannung im mm. ------- g NH_3 in 24 Stunden.

Kurve II.

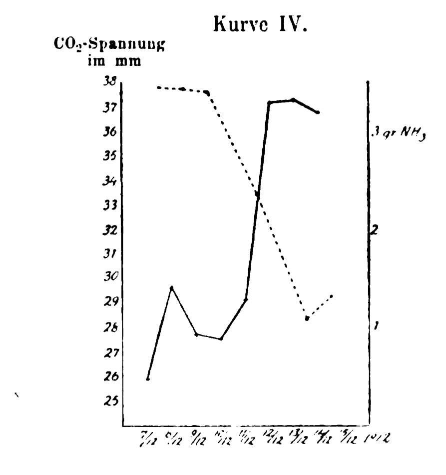


Schwankungen gezeigt hat, z. B. in Kurve I von Johann V. Dieser Patient war ein Diabetiker im letzten Stadium, der sich einmal bei der Untersuchung (am 31. 5.) im beginnenden Koma befand. Man sieht, wie sich die zwei Kurven stets in entgegengesetzter Richtung bewegen. Die Uebereinstimmung ist bei allen acht Patienten im ganzen überraschend

Kurve III.

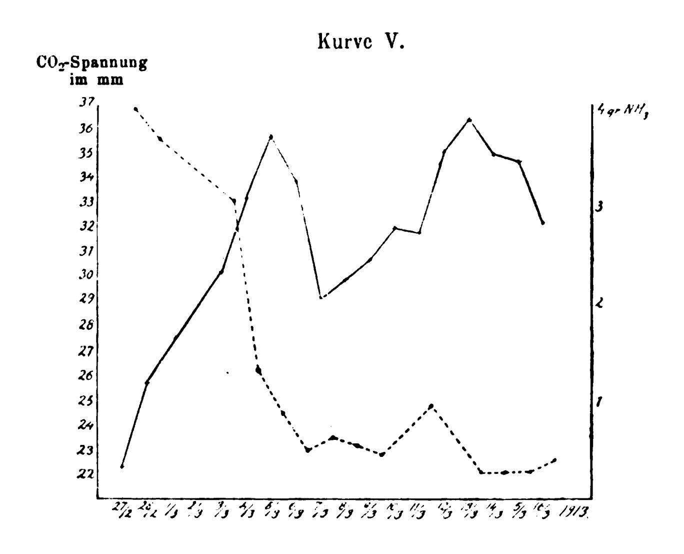


Kurve IV.

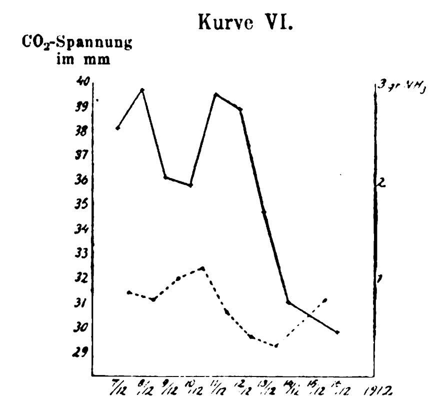


gut. Fast überall entspricht eine Spitze in der Kohlensäurekurve einem Tal in der Ammoniakkurve und umgekehrt. Das Verhältnis ist nicht so, dass einer bestimmten Ammoniakausscheidung immer eine ganz bestimmte Kohlensäurespannung entspricht. Hier sind individuelle Unterschiede vorhanden. Aber in allen Fällen hat die Kohlensäurespannung normale Weite gehabt, wenn die Ammoniakausscheidung niedrig war, und ist herabgesetzt gewesen, wenn Azidosis mit hoher Ammoniakausscheidung bestand. Bei einem einzigen Kranken, Harald B. (Kurve III),

zeigt die Kohlensäurespannung weit grössere Schwankungen als die Ammoniakausscheidung, aber auch hier wird z. B. der starke Fall der Ammoniakausscheidung in den Tagen vom 8. 4.—13. 4. von einer entsprechenden Steigerung der Kohlensäurespannung begleitet, und durchweg entspricht eine Spitze in der einen Kurve einem Tal in der anderen. Auf einige vereinzelte Abweichungen will ich noch hinweisen. In einigen Kurven tritt die Steigerung in der Ammoniakausscheidung etwas später



Kurve V.



Kurve VI.

als die entsprechende Senkung der Kohlensäurespannung ein (Kurve V, VI, VIII). Vielleicht deutet das darauf, dass der Organismus gegen Säureüberschuss oft schneller durch Verminderung der Kohlensäurespannung des Bluts als durch vermehrte Ammoniakbildung reagiert. Ausserdem ist es auffällig, dass die Kurven am ehesten in den Fällen gegenseitige Spiegelbilder sind, wo die Patienten Bettruhe innegehalten hatten, während Abweichungen zustande kommen können, wenn die Patienten auf sind und an die Luft kommen (vgl. besonders das Ende

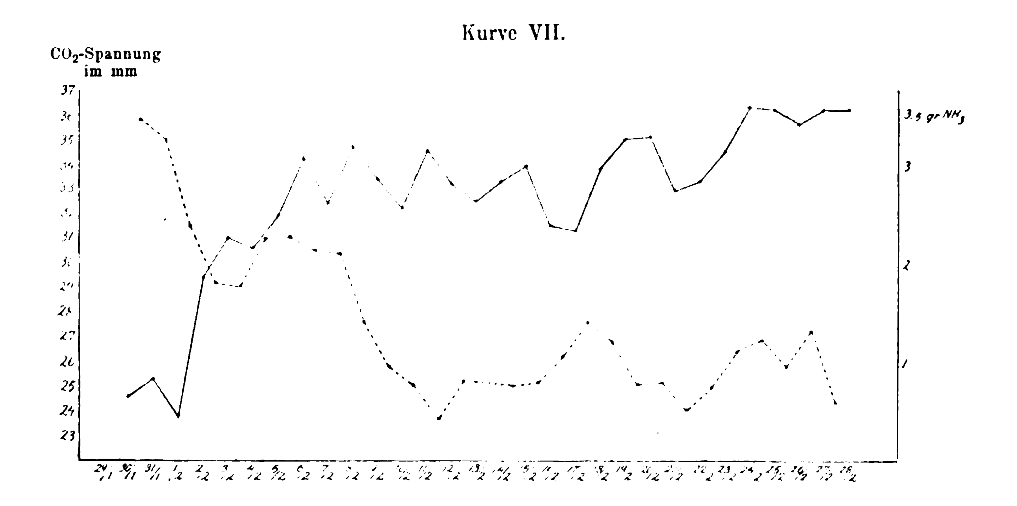


der Kurve VII). Andere Momente, die sich bei diesen Untersuchungen nicht geltend gemacht haben, können vielleicht auch störend wirken, z. B. den Kranken zustossende febrile Krankheiten.

Eine ganz genaue Uebereinstimmung zwischen den beiden Kurven kann man jedoch gar nicht erwarten. Man muss sich nämlich vor Augen halten, dass die Zahlen für die Ammoniakbestimmungen die Menge des ausgeschiedenen Ammoniaks in 24 Stunden angeben, also einen Durchschnittswert für 24 Stunden, während die Kohlensäurespannungsbestimmungen angeben, wie die Verhältnisse im Arterienblut gerade im Augenblick der Untersuchung sind. Es ist daher eigentlich überraschend, wie gut die Uebereinstimmung zwischen den beiden Kurven ist.

Meine Untersuchungen haben also das Resultat gehabt, dass bei der diabetischen Azidosis eine Verbindung zwischen der Grösse der Ammoniak-

Kurve VII.



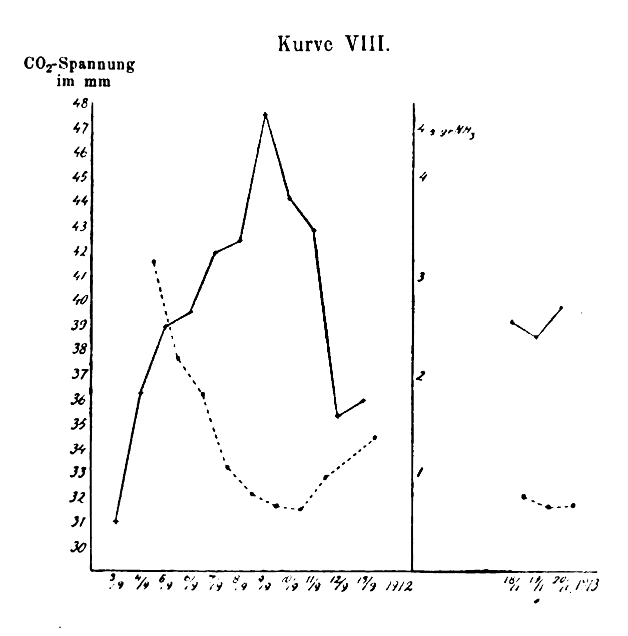
ausscheidung und der Höhe der Kohlensäurespannung der Lungenluft besteht. Und das Verhalten ist so, wie man es erwarten musste, nämlich dass die Kohlensäurespannung sinkt, wenn die Ammoniakbildung steigt. Der diabetische Organismus wendet diese beiden Regulationsmittel gegen die pathologische Säureanhäufung an, aber er wendet sie immer beide an, und sie wirken in gegenseitiger Abhängigkeit. Bei dem diabetischen Organismus ist hier ganz dasselbe Verhältnis zwischen der Ammoniakausscheidung und der Kohlensäurespannung nachgewiesen, wie Hasselbalch es bei Gesunden zwischen der Kohlensäurespannung und dem Säuregrad des Urins nachwies. Nur sind die Verhältnisse bei diabetischer Azidosis weit labiler als bei Normalen. In Hasselbalchs Versuch riefen die extremsten Kostveränderungen nur Schwankungen von 3—5 mm in der Kohlensäurespannung der Lungenluft hervor. In meinen Untersuchungen hat die diätetische Behandlung der Diabetiker Schwankungen in der Kohlensäurespannung bis zu 25 mm bewirkt. Es macht den Ein-



druck, als ob es dem Diabetiker unter Azidosis schwer fällt, die Reaktion seines Arterienbluts konstant zu halten. Jedenfalls muss er seine Regulationsmechanismen in weit grösserem Umfang anwenden als der Gesunde unter denselben äusseren Verhältnissen und bei derselben Kost.

Nach den Ergebnissen meiner Untersuchungen erhebt sich nun die Frage, ob man nicht für die Praxis die Untersuchung der Kohlensäurespannung der Lungenluft als Methode zur Bestimmung des Grades der diabetischen Azidosis anwenden kann, wie schon von mehreren Seiten vorgeschlagen ist. Was strebt man nun durch eine Azidose-Bestimmung zu erfahren? Man wird den Umfang der Säureanhäufung im Blut kennen. Durch die geläufigen Methoden bekommt man jedoch nur indirekt hierüber etwas zu erfahren. Viele wenden bekanntlich die

Kurve VIII.



Methode der Bestimmung der Menge der Azetonstoffe an, die mit dem Urin ausgeschieden werden. Aber alle sind darin einig, dass diese Ausscheidung durchaus nicht immer mit der Ketonämie, mit der Anhäufung von Azetonstoffen im Blut[1]) parallel geht. Gibt man einem Diabetiker z. B. Natriumbikarbonat, wird das eine Steigerung in seiner Ausscheidung von Azetonstoffen hervorrufen, während man durchaus zu der Annahme berechtigt ist, dass die Anhäufung der sauren Stoffe in seinem Blut abnimmt. In diesen Fällen gibt die Methode also eigentlich nicht die Aufschlüsse, die man in der Klinik sucht.

Um zu entscheiden, ob die Untersuchung der Kohlensäurespannung der Lungenluft zu Azidosebestimmungen in der Klinik angewendet werden

1) Vgl. z. B. **Magnus Levys** Uebersichtsartikel in „Ergebnisse der inneren Medizin". 1908. Bd. 1. S. 352.



kann, muss man natürlich zuerst wissen, ob diese Methode Aufschlüsse gibt, die mit denen der früher angewandten Methoden in Uebereinstimmung stehen. Ein Vergleich zwischen der Bestimmung der Kohlensäurespannung und der Menge der ausgeschiedenen Azetonstoffe bei diabetischer Azidosis ist schon von H. Straub[1]) vorgenommen. Er fand, dass in vielen Fällen kein Parallelismus zwischen der Grösse der Ketonurie und dem Fallen der Kohlensäurespannung besteht. Allerdings sucht er mit Recht die Ursache darin, dass, wie oben erwähnt, die Ausscheidung der Azetonstoffe mit der Retention dieser Stoffe nicht parallel geht. Aber die Kohlensäurespannung ist gerade von der Retention der sauren Stoffe abhängig, nicht von ihrer Ausscheidung.

Meine Untersuchungen zeigen nun, dass die Bestimmung der Kohlensäurespannung bei Diabetikern Resultate gibt, die in Uebereinstimmung mit den Aufschlüssen stehen, die man durch Bestimmung der Ammoniakausscheidung in 24 Stunden (mit Björn Andersens und Lauritzens Methode) bekommt. Die Methoden geben gleichmässige Aufschlüsse, mögen die Patienten Natriumbikarbonat bekommen oder nicht (vgl. die Tabellen). Beide Methoden geben über die Säureanhäufung im Blut nur indirekt Aufschluss. Bei ihnen beiden misst man nämlich den Umfang eines Regulationsprozesses, den der Organismus gegen die Säureanhäufung in Gang setzt. Aber man kann durchaus annehmen, dass die Regulationsprozesse dem Grad der Säureanhäufung proportional wirken.

Nach diesen Resultaten glaube ich das Recht zu der Behauptung zu haben, dass die Untersuchung der Kohlensäurespannung der Lungenluft methodisch angewandt werden kann, um die diabetische Azidosis zu bestimmen und die Schwankungen in diesem Zustand zu verfolgen. Die Methode bietet vor den üblichen mehrere Vorteile. So erfordert sie z. B. keine Ansammlung des 24-Stunden-Urins, sondern ermöglicht eine augenblickliche Untersuchung. Nur ein Missstand besteht bei der Methode: sie erfordert, dass man einen Luftanalyseapparat besitzt und Uebung in seinem Gebrauch hat. Aber diesem Uebelstand hoffe ich abhelfen zu können. In der allernächsten Zeit werde ich einen einfachen Apparat beschreiben, der die Untersuchung der Kohlensäurespannung der Lungenluft leicht und schnell und hoffentlich für die klinische Anwendung geeignet macht.

1) l. c.



II.

Ueber Azidosebestimmungen und ihre klinische Anwendbarkeit bei Diabetes mellitus.

Von

Dr. **Marius Lauritzen,** Kopenhagen.

Die medizinische Klinik in Prag (v. Jaksch und seine Mitarbeiter) legte in der Mitte des vorigen Jahrhunderts mittels der Chemie die Grundlage von der Lehre der Azetonurie bei Diabetes und anderen Krankheiten. Naunyn und seine Schüler führten die Frage weiter und schufen die Frage von der diabetischen Azidose. Walters Tierversuch, der zeigte, dass die Zuführung grösserer Salzsäuremengen die Ammoniakmenge des Urins vermehrt, wurde die Einleitung zu zahlreichen Untersuchungen über das Verhalten des Urins bei der diabetischen Säurevergiftung (Hallervorden, Stadelmann, Magnus Levy, Geelmuyden).

Die quantitativen Azidosebestimmungen des Urins, die man in den letzten Dezennien in diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Beziehung in der Klinik angewandt hat, sind in Kürze folgende:

1. Quantitative Analyse der Azetonstoffe, die in Bestimmung des Azeton + Azetessigsäure nach der Huppert-Messingerschen Methode + β-Oxybuttersäureanalyse z. B. mit dem Linkschen Extraktionsapparat ad modum Embden bestehen. Multipliziert man die Azetonzahl mit 1,8 und addiert man sie zur Oxybuttersäure, so bekommt man das Ganze ausgedrückt in Oxybuttersäure.

2. Die Ammoniakbestimmung des in 24 Stunden ausgeschiedenen Ammoniaks entweder durch Vakuumdestillation oder durch Titrierung mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlösung nach Zusatz von Formol zum Urin [Björn-Andersen und M. Lauritzen[1])]. Die Formoltitrierung gibt etwas höhere Zahlen als die Vakuumdestillation, was darauf beruht, dass das Formaldehyd sich mit den Aminosäuren vereint und die basische Funktion der Amidgruppe aufhebt, so dass die Säurefunktion frei wird und titriert werden kann.

3. Die Stärke der Azidosis wird durch die 24stündige Dosis von Natr. bicarb. bestimmt, die der Patient nehmen muss, um seinen Urin alkalisch zu machen; Prüfung mit Lackmuspapier (Blum, E. A. v. Willebrand).

1) C. Neuberg, Der Harn. 1911. 1. Teil. S. 97—98. — Zeitschr. f. phys. Chemie. 1910. Bd. 64. S. 21.



4. Bestimmung der Totalazidität des Urins (Sauerheitsgrad + Aminosäuren) durch Formoltitrierung, wie ich auf dem nordischen med. Kongress 1909, und 1912 in der medizinischen Gesellschaft zu Kopenhagen empfahl.

Alle diese Bestimmungen geben uns Aufschlüsse über die Aziditätsverhältnisse im Urin, letztere Methode über die ganze Säure, die in 24 Stunden ausgeschieden wird.

Es gibt keine verwendbare klinische Methode zur Analyse der Blutalkalität, es ist daher sehr willkommen, dass Fridericia die Untersuchungen an Diabetikern mit der Haldaneschen Methode zur Bestimmung der CO_2-Spannung in der Lungenluft fortgesetzt hat, um auf indirektem Wege Aufschluss über die Säureverhältnisse im Blut zu bekommen. Und ganz besonders müssen wir Fridericia dankbar sein, dass er einen Apparat erfunden hat, mit dem man am Krankenbett leicht Luftproben zur Analyse entnehmen kann.

Es müssen jedoch gewisse Bedingungen erfüllt sein, um mit Nutzen alle die genannten Methoden anzuwenden, nämlich dass man die Kostrationen des Patienten kennt, und dass die Luftprobe zu einer bestimmten Tageszeit und wenn der Patient geruht hat, entnommen wird.

Die quantitative Analyse des Azetons und der β-Oxybuttersäure wendet man an, wenn man zu besonderen Versuchszwecken die Schwankungen in der Stärke der Ketonurie zu verfolgen wünscht. Zahlreiche Untersuchungen haben hier gezeigt, dass sich spontane, recht grosse Schwankungen in der Ketonurie finden, und dass grosse Alkalidosen die Ausscheidung der Azetonstoffe im Urin enorm vermehren können (bis zu 153 g in 24 Stunden. Magnus Levy).

Die Ammoniakbestimmung eignet sich gut für den klinischen Gebrauch. Die Vakuumdestillation [nach Björn-Andersen[1])] kann in $^1/_2$ Stunde ausgeführt werden. Die Formoltitrierung kann in 10—15 Min. ausgeführt werden, und die Resultate sind zur Beurteilung der Schwankungen in der Azidose genau genug, die durch diätetische Behandlung oder Alkalitherapie hervorgerufen werden.

Die Totalaziditätsbestimmung mittels Formoltitrierung gibt Zahlen, die mit den Ammoniakzahlen parallel laufen und diesen vorgezogen werden dürfen, weil sie die Gesamtsäuremenge im Urin angeben.

Die Bestimmung des Grads der Azidose mittels steigender Alkalidosis (Natr. bicarb.), bis die Urinreaktion auf Lackmuspapier alkalisch wird, ist für den Arzt, der keine Gelegenheit hat, die Formoltitrierung auszuführen, praktisch, aber mangelhaft. In der Zeit, die bis zum Eintritt der alkalischen Lackmusreaktion vergeht, hat man keinen sicheren Anhaltspunkt für den Grad der Intoxikation. Die Methode ist natürlich auch nicht so genau wie die Formoltitrierung.

1) C. Neuberg, Der Harn. 1911. 1. Teil. S. 97.



Zu diagnostischen Zwecken pflege ich folgenden Modus procedendi zu wählen, der Resultate gibt, die sich gut zum Vergleich eignen, und der für die Patienten ungefährlich ist.

Der Patient bekommt 2—3 Tage Gemüse-Eiweiss-Fett-Diät [800 g Gemüse, 100 g Butter, 2 Eier[1])] und wenn die Aziditätszahlen des Urins dabei nicht normal werden, wird Bikarbonat in steigender Dosis gegeben, bis das erreicht ist. Oft ist es jedoch zu therapeutischen Zwecken notwendig, 1—2 Hafertage einzuschieben, aber deren Wirkung auf die Azidosis kann vorteilhaft auch zu diagnostischen (und prognostischen) Zwecken benutzt werden.

Die Untersuchung der CO_2-Spannung in der Lungenluft muss als ein wirklicher Fortschritt betrachtet werden, wenn es gilt, sich schnell eine Diagnose zu verschaffen. Jeder Fall von Diabetes mit Azidose muss sofort bei der Aufnahme im Hospital auf diese Weise untersucht werden, sofern die Apparatur dazu vorhanden ist. Ich erinnere mich verschiedener Fälle, wo eine solche augenblickliche Untersuchung des Grades der Azidose wünschenswert war. Das Absinken der CO_2-Spannung ist nach Fridericias Untersuchungen ein sehr frühes Zeichen für die Verschlimmerung der Azidose, wonach die anderen Symptome starker Azidose sich dann einstellen. Deshalb muss die Luftanalyse als ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel betrachtet werden.

Bei Fieberzuständen, Dyspepsie mit Erbrechen, akuten Cerebralia oder urämieähnlichen Symptomen bei Diabetikern kann die Bestimmung der CO_2-Spannung in den Lungen ein guter Wegweiser bei der Differentialdiagnose zwischen den genannten Zuständen und einem beginnenden Coma diabeticum sein. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass bei beginnendem diabetischem Koma so niedrige Kohlensäurezahlen vorhanden sein werden, wie sie sich bei anderen Krankheiten nicht finden.

Zur Beurteilung der Prognose sind längere Zeit Azidosebestimmungen bei verschiedener Diät notwendig. Praktisch wichtig ist nach meinen Erfahrungen folgendes:

1. a) Die leichte alimentäre Ketonurie (mit wenigen Zentigramm bis zu $^1/_2$ g Azeton im Urin und ganz schwacher Eisenchloridreaktion), die nach wenigen Tagen kohlehydratarmer Diät auftritt und bald wieder verschwindet, bedeutet für die Prognose nichts.

b) Die leichte spontane Ketonurie, die sich bei beginnendem Diabetes mit starker Glykosurie finden kann, schwindet manchmal vollständig, wenn die Glykosurie beseitigt wird, und ist dann ohne prognostische Bedeutung. Nur wo die Ketonurie anhält oder vielleicht sogar etwas zunimmt, stehen wir einer Azidose im ersten Stadium gegenüber, die früher oder später progredient wird und zuletzt zu diabetischem Koma führt.

1) Für Kinder nur: 300—600 g Gemüse, 60 g Butter, 1—2 Eier.



Tabelle I.

Johannes V., 33 Jahre. Untersucht im Reichshospital vom 22. 5.—7. 6. 1913, gest. 13. 6. 1913.

Datum 1913	Alveolär-Kohlensäure			Urin		Kost		Bemerkungen
	Barometer mm	Wasser-gesättigte CO_2 pCt.	CO_2-Spannung mm	NH_3 g	Zucker g	$NaHCO_3$ g		
22. 5.	—	—	—	**7,31**	99,8	65	Hafertag	
23. 5.	763	3,6	**26,3**	**2,9**	—	65	Diabetesdiät	
24. 5.	765	4,4	**32,2**	**2,4**	169,2	65	do.	
25. 5.	768	4,3	**31,6**	**0,7**	73,2	50	Gemüsetag	
26. 5.	766	4,8	**35,2**	**1,6**	121,5	50	Hafertag	
27. 5.	763	4,8	**35,1**	**2,1**	—	50	Diabetesdiät	
28. 5.	761	4,65	**33,8**	**3,1**	105,8	40	do.	
29. 5.	762	4,4	**32,1**	—	88	150	do.	
30. 5.	761	3,8	**27,6**	**5,3**	114	100	do.	
31. 5.	761	2,6	**18,9**	**7,6**	154,8	65	Gemüsetag	
1. 6.	765	3,15	**23,0**	**4,1**	55,3	65	do.	
2. 6.	763	3,35	**24,5**	**2,2**	31,8	65	Hafertag	
3. 6.	765	4,6	**33,7**	—	96	50	do.	
4. 6.	767	4,5	**33,0**	**1,0**	49,4	50	Gemüsetag	
5. 6.	760	5,5	**40,0**	—	10,2	50	do.	
6. 6.	760	5,0	**36,4**	**0,7**	10,2	30	Diabetesdiät	
7. 6.	761	5,5	**40,0**	—	33	30	do.	

Tabelle II.

Kristian Oe., 19 Jahre. Diabetes begann 1. März 1911. Untersucht auf Dr. Lauritzens Klinik 17. 1.—3. 2. 191[illegible]

Datum 1913	Alveolär-Kohlensäure			Urin				Kost						Bemer-kungen
	Barometer mm	Wasser-gesättigte CO_2 pCt.	CO_2-Spannung mm	NH_3 g	Azidität nach Formol Aequ.	Reaktion	Zucker g	Alb. g	Fett g	Kohleh. g	Alkohol g	$NaHCO_3$ g		
17. 1.	—	—	—	**4,32**	0,29	s	58	86	179	30	18	10	Gem. antidiabet. Diät	e. l.
18. 1.	751	3,39—3,28	**24,0**	**4,6**	0,32	s	55	86	179	30	18	10	do.	Gew. 63 [illegible]
19. 1.	758	3,69	**26,8**	**3,71**	0,24	s	48	86	179	30	18	10	do.	
20. 1.	754	4,00—3,98	**28,9**	**3,06**	0,20	s	45	45	139	48	18	10	Gemüse, Eiweiss, Fett	
21. 1.	750	4,03—3,87	**28,4**	**2,66**	0,18	s	37	45	139	48	18	10	do.	
22. 1.	759	4,10—4,08	**29,7**	**2,09**	0,13	s	34	45	139	48	18	10	do.	
23. 1.	759	4,32—4,21	**31,1**	**1,37**	0,08	s	38	30	150	96	18	10	Hafertag	
24. 1.	755	4,72	**34,0**	**0,48**	0,03	a	32	30	150	96	18	10	do.	
25. 1.	745	5,10—5,00	**36,0**	**0,57**	0,04	a	14	45	139	48	18	10	Gemüse, Eiweiss, Fett	
26. 1.	765	4,51—4,57	**33,2**	**0,53**	0,03	a	14	45	139	48	18	10	do.	
27. 1.	767	4,52—4,31	**32,4**	**0,43**	0,03	a	26	45	139	48	18	10	do.	
28. 1.	775	4,65—4,14	**32,6**	**0,41**	0,02	a	7	47	149	38	18	10	do.	
29. 1.	775	4,25—4,15	**31,2**	**0,36**	0,02	a	0	41	119	38	18	10	do.	
30. 1.	767	4,30—4,36	**31,8**	**0,47**	0,03	a	2	49	168	38	18	15	do.	
31. 1.	743	4,67—4,57	**32,7**	**0,29**	0,02	a	3	49	168	38	18	15	do.	
1. 2.	755	4,65	**33,5**	**0,37**	0,02	a	2	49	168	38	18	15	do.	
2. 2.	750	4,65—4,63	**33,3**	**0,27**	0,01	a	2	49	168	38	18	20	do.	Gew. 64 [illegible]
3. 2.	755	4,77	**34,5**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

s = sauer, a = alkalisch und am = amphoter auf Lackmuspapier.

2. Die mittelstarke Ketonurie mit 2—3 g Ammoniak im Urin (bei gemischter antidiabetischer Diät mit etwa 30 g Kohlehydrat) gibt quoad durationem vitae immer schlechte Prognose. Gelingt es jedoch,

Tabelle III.

[arald B., 43 Jahre. Diabetes begann Januar 1909. Untersucht auf Dr. Lauritzens Klinik vom 8. 4.—28. 4. 1913.

)atum	Alveolär-Kohlensäure			Urin				Kost						Bemerkungen
	Barometer	Wasser-gesättigte CO_2	CO_2-Spannung	NH_3	Azidität nach Formol	Reaktion	Zucker	Alb.	Fett	Kohleh.	Alkohol	$NaHCO_3$		
1913	mm	pCt.	mm	g	Aequ.		g	g	g	g	g	g		
8. 4.	761	3,38	**24,6**	**2,34**	0,22	s	40	54	148	38	18	35	Gemüse, Eiweiss, Fett	Gew. 60 kg
9. 4.	760	4,30—4,17	**30,8**	**2,15**	0,20	s	64	44	138	43	36	50	do.	
0. 4.	749	4,92—4,58	**33,7**	**1,12**	0,09	a	48	24	122	43	60	50	do.	
1. 4.	750	4,59—5,22	**35,2**	**0,82**	0,07	a	72	30	150	96	60	50	Hafertag	
2. 4.	751	4,70—4,68	**33,7**	**0,68**	0,05	a	28	24	122	43	60	50	Gemüse, Eiweiss, Fett	
3. 4.	—	—	—	**0,89**	0,08	a	25	26	141	43	60	50	do.	
4. 4.	766	4,13—4,10	**30,2**	**0,96**	0,08	a	28	35	165	43	60	50	do.	
5. 4.	766	5,25—5,25	**37,7**	**0,71**	0,05	a	32	44	190	43	60	50	do.	
6. 4.	758	4,98	**36,2**	**0,96**	0,08	a	21	50	210	43	60	50	do.	
7. 4.	750	4,63—4,49	**32,7**	**1,17**	0,10	s	27	50	210	43	60	50	do.	
8. 4.	755	4,59—4,85	**34,1**	**0,89**	0,06	a	27	50	210	43	60	50	do.	
9. 4.	—	—	—	**1,13**	0,09	a	24	50	210	43	60	50	do. 10 g Hediosit	
0. 4.	756	4,68—4,64	**33,6**	**1,22**	0,09	a	36	50	210	43	60	50	do. 10 g „	
1. 4.	765	4,20—4,22	**30,9**	**1,25**	0,11	s	34	50	210	43	60	50	do. 15 g „	
2. 4.	769	4,14	**30,6**	**0,94**	0,08	a	31	50	210	43	60	50	do. 15 g „	
3. 4.	761	5,35	**38,9**	**0,95**	0,09	a	37	50	210	43	60	50	do. 20 g „	
4. 4.	756	5,09—5,04	**36,6**	**0,55**	0,05	a	35	50	210	43	60	50	do.	
5. 4.	755	4,27—3,91	**29,5**	**0,47**	0,04	a	40	50	210	43	60	50	do.	
6. 4.	—	—	—	**0,54**	0,07	a	43	79	220	43	72	50	Bl. antidiab. Diät	
7. 4.	759	4,12—4,09	**29,9**	**0,82**	0,07	a	59	86	225	43	72	50	do.	Gew. 62,5 kg
8. 4.	762	4,26	**31,1**	**1,22**	0,10	am	48	86	225	43	72	50	do.	

Tabelle IV.

ngeborg M., 15 Jahre. Diabetes begann September 1910. Untersucht auf Dr. Lauritzens Klinik v. 7. 12.—14. 12. 1912.

1912														
7. 12.	766	3,81—3,28	**25,9**	**3,42**	0,23	s	17	21	118	53	18	0	Gemüse, Eiweiss, Fett	Gew. 46 kg
8. 12.	769	4,02	**29,6**	**3,41**	0,24	s	17	33	164	38	18	0	do.	
9. 12.	765	4,00—3,55	**27,7**	**3,39**	0,24	s	18	33	164	38	18	0	do.	
10. 12.	760	3,83—3,73	**27,5**	—	—	—	—	21	118	53	18	10	do.	
11. 12.	760	3,94—4,10	**29,2**	**2,34**	0,16	s	4	22	124	64	18	10	Hafertag	
.2. 12.	752	5,07—5,28	**37,1**	—	—	—	3	21	118	53	18	20	Gemüse, Eiweiss, Fett	
13. 12.	757	5,25—5,05	**37,2**	**1,08**	0,07	a	0	21	118	53	18	20	do.	
14. 12.	743	5,16	**36,7**	**1,31**	0,09	am	2	37	148	53	18	10	do.	Gew. 47 kg

auf diätetischem Wege die Ketonurie völlig zu entfernen und den Urin monatelang zuckerfrei zu halten, so bedeutet das, dass man das Leben des Patienten um Jahre verlängert.

3. Die starke Ketonurie mit 4—8 g Ammoniak (bei gemischter Diät mit etwa 30 g Kohlehydrat) gibt immer schlechte Prognose. Gelingt es durch Gemüse-Eiweiss-Fett-Diät, Hafertage, Alkalien und einige Zeit Bettruhe den Ammoniak des Urins ungefähr auf $^1/_2$ g zu halten und die Glykosurie auf 10—30 g herunterzubringen, darf man erwarten, das Leben des Patienten um Monate zu verlängern.

Bei der Therapie des Diabetes mit stärkerer Azidose sind die quantitativen Bestimmungen unentbehrlich. Für den, der diese Diabetiker in den Jahren behandelt hat, wo man nur qualitative Urinanalysen vor-



Tabelle V.

Hr. R. T. E. 21 Jahre. Diabetes begann August 1912. Untersucht auf Dr. Lauritzens Klinik v. 27. 2.—16. 3. 1913.

Datum	Alveolär-Kohlensäure			Urin				Kost						Bemerkungen
	Barometer	Wasser-gesättigte CO_2	CO_2-Spannung	NH_3	Azidität nach Formol	Reaktion	Zucker	Alb.	Fett	Kohleh.	Alkohol	$NaHCO_3$		
1913	mm	pCt.	mm	g	Aequ.		g	g	g	g	g	g		
27. 2.	751	3,16—3,06	**22,3**	**3,97**	0,28	s	56	90	154	47	18	0	Gem. antidiabet. Diät	Gew. 62 kg
28. 2.	762	3,44—3,60	**25,7**	**3,65**	0,25	s	40	90	154	47	18	25	do.	
1. 3.	—	—	—	—	—	—	30	46	157	38	18	25	Gemüse, Eiweiss, Fett	
2. 3.	—	—	—	—	—	—	32	90	154	47	18	25	Gem. antidiabet. Diät	
3. 3.	755	3,38—3,96	**30,2**	**3,02**	0,22	s	22	90	154	47	18	25	do.	
4. 3.	757	4,63—4,54	**33,2**	**1,31**	0,09	a	12	46	157	38	18	25	Gemüse, Eiweiss, Fett	
5. 3.	761	4,88—4,95	**35,7**	**0,87**	0,06	a	5	46	157	38	18	25	do.	
6. 3.	759	4,65—4,64	**33,9**	**0,50**	0,04	a	Spur	46	157	38	18	25	do.	
7. 3.	753	4,05—4,00	**29,1**	**0,62**	0,05	a	0	30	150	96	18	25	Hafertag	
8. 3.	761	4,05—4,17	**29,9**	**0,54**	0,04	a	0	30	127	43	18	25	Gemüse, Eiweiss, Fett	
9. 3.	770	4,16	**30,7**	**0,44**	0,03	a	0	40	176	43	18	25	do.	
10. 3.	759	4,35—4,47	**32,0**	—	—	—	0	51	195	43	18	25	do.	
11. 3.	756	4,55—4,25	**31,8**	**0,95**	0,08	s	0	61	217	43	18	5	do. + Braten	
12. 3.	769	4,57—4,95	**35,1**	—	—	—	0	61	217	43	18	25	do.	
13. 3.	760	5,00—5,02	**36,4**	**0,27**	0,03	a	0	61	217	43	18	25	do.	Diarrhoe
14. 3.	756	4,80—4,88	**35,0**	**0,26**	0,03	a	0	61	217	43	18	25	do.	
15. 3.	756	4,75—4,85	**34,7**	**0,27**	0,03	a	0	61	217	43	18	25	do.	
16. 3.	749	4,50	**32,2**	**0,40**	0,04	a	0	75	207	43	18	25	do.	Gew. 64 kg

Tabelle VI.

Inger B., 17 Jahre. Diabetes begann August 1911. Untersucht auf Dr. Lauritzens Klinik vom 7. 12.—16. 12. 1912.

Datum	Barometer	Wasser-gesättigte CO_2	CO_2-Spannung	NH_3	Azidität nach Formol	Reaktion	Zucker	Alb.	Fett	Kohleh.	Alkohol	$NaHCO_3$		Bemerkungen
1912														
7. 12.	766	5,20—5,22	**38,1**	**0,86**	0,06	am	2	21	118	53	18	0	Gemüse, Eiw., Fett *)	Gew. 52 kg
8. 12.	769	4,39	**39,7**	**0,76**	0,05	a	8	33	164	38	18	0	do.	
9. 12.	765	4,69—5,19	**36,1**	**0,99**	0,09	s	5	33	164	38	18	0	do.	
10. 12.	760	5 88—4,95	**35,8**	**1,11**	0,10	s	5	21	118	53	18	0	do.	
11. 12.	760	5,23—5,67	**39,5**	**0,65**	0,05	a	8	33	164	38	18	10	do.	
12. 12.	752	5,35—5,56	**38,9**	**0,40**	0,04	a	5	33	164	38	18	20	do.	S. d.
13. 12.	757	4,79—4,81	**34,7**	**0,32**	0,03	a	1	33	164	38	18	20	do.	
14. 12.	743	4,61—4,25	**31,0**	**0,77**	0,07	s	10	33	164	38	18	10	do.	
16. 12.	748	4,28—4,02	**29,8**	—	—	—	—	—	—	—	—	0	do.	Gew. 52 kg

*) Pat. bekam am 3. u. 4. 12. Gemüse, Eiweiss, Fett, am 5. 12. Hafertag, am 6. u. 7. 12. Gemüse, Eiweiss, Fett.

nahm, und jetzt, wo die quantitativen Bestimmungen benutzt werden, kann kein Zweifel sein, in wie hohem Grad diese die Behandlung stützen. In der modernen Diabetesbehandlung der schweren Fälle, wo man sich von einer gemischten antidiabetischen Diät mit Hilfe von Gemüsediät und Hafertagen vorwärts kreuzt und allmählich zu einer Diät mit mässigem Eiweiss- und Kohlehydratgehalt gelangt, geben nur die quantitativen Analysen des Urins den notwendigen Wegweiser ab.

Aus den Tabellen II—VIII (aus meiner Klinik) ersieht man, wie sicher die Gemüse-Eiweiss-Fett-Diät mit passender Einschiebung von Hafertagen die mittelstarke oder starke Ammoniakausscheidung zu den normalen Werten herabbrachte. Bei den Patienten VI und VII wurde hierzu nur diätetische Behandlung angewandt, bei II, IV, V war es

Tabelle VII.

›dil V., 20 Jahre. Diabetes begann Februar 1912. Untersucht auf Dr. Lauritzens Klinik vom 30. 1.—28. 2. 1913.

atum	Alveolär-Kohlensäure			Urin				Kost						Bemerkungen
	Barometer	Wasser-gesättigte CO_2	CO_2-Spannung	NH_3	Azidität nach Formol	Reaktion	Zucker	Alb.	Fett	Kohleh.	Alkohol	$NaHCO_3$		
1913	mm	pCt.	mm	g	Aequ.	.	g	g	g	g	g	g		
). 1.	766	3,43—3,28	**24,6**	**3,44**	0,21	s	—	38	115	34	0	0	Gemüse, Eiweiss, Fett	e. l.
l. 1.	741	3,65—3,50	**25,3**	**3,22**	0,20	s	13	38	115	34	0	0	do.	
l. 2.	755	3,35—3,26	**23,8**	**2,37**	0,14	s	33	30	105	96	0	0	Hafertag	Gew. 44 kg
?. 2.	750	4,35—3,98	**29,4**	**1,80**	0,11	s	29	30	105	96	0	0	do.	
3. 2.	755	4,48—4,10	**31,0**	**1,76**	0,11	s	14	41	80	34	0	0	Gemüse, Eiweiss, Fett	
4. 2.	759	4,33—4,07	**30,6**	**2,24**	0,14	s	30	50	104	34	0	0	do.	
5. 2.	762	4,46—4,28	**31,9**	**2,26**	0,16	s	17	55	142	34	0	0	do.	
5. 2.	760	4,96—4,45	**34,2**	**2,12**	0,15	s	11	55	142	34	0	0	do.	
7. 2.	764	4,50—4,33	**32,4**	**2,08**	0,15	s	2	31	109	44	0	0	do.	
8. 2.	760	4,75—4,80	**34,7**	**1,4**	0,10	s	0	31	109	44	0	0	do.	
9. 2.	765	4,57—4,53	**33,4**	**0,94**	0,07	s	3	31	109	44	0	0	do.	
0. 2.	772	4,35	**32,2**	**0,76**	0,05	s	20	30	105	96	0	0	Hafertag	
1. 2.	778	4,62—4,68	**34,5**	**0,45**	0,03	a	13	30	105	96	0	0	do.	
2. 2.	776	4,50—4,44	**33,2**	**0,80**	0,06	s	0	31	109	44	0	0	Gemüse, Eiweiss, Fett	
3. 2.	773	4,39—4,35	**32,5**	—	—	am	0	31	109	44	0	0	do.	
4. 2.	775	4,51—4,62	**33,3**	**0,75**	0,05	s	0,2	31	109	44	0	0	do.	t. l.
5. 2.	773	4,58—4,54	**33,9**	**0,78**	0,06	s	0	31	109	44	0	0	do.	
6. 2.	773	4,27—4,25	**31,5**	**1,05**	0,08	s	0	32	145	34	0	0	do.	e. l.
7. 2.	776	4,29—4,12	**31,3**	**1,4**	0,12	s	0	38	150	34	0	0	do.	Gew. 44 kg
8. 2.	776	4,48—4,63	**33,8**	**1,2**	0,09	a	0	38	150	34	0	15	do.	
9. 2.	771	4,78—4,71	**35,0**	**0,76**	0,05	a	0	41	170	34	0	20	do.	
0. 2.	765	4,68—4,88	**35,1**	**0,79**	0,05	a	Spur	41	170	34	0	20	do.	
1. 2.	767	4,40—4,57	**32,9**	**0,50**	0,04	a	0	31	109	44	0	20	do.	Gew. 48 kg
2. 2.	769	4,47—4,57	**33,3**	**0,74**	0,06	a	0	41	170	34	0	25	do.	
3. 2.	769	4,73—4,67	**34,5**	**1,10**	0,07	a	0	41	170	34	0	25	do.	
4. 2.	764	4,99—4,92	**36,3**	**1,21**	0,08	a	—	41	170	34	0	25	do.	
5. 2.	761	4,85—5,12	**36,2**	**0,94**	0,07	a	Spur	46	208	34	0	25	do.	
6. 2.	756	4,70—5,02	**35,6**	**1,33**	0,09	a	Spur	46	208	34	0	25	do.	
7. 2.	751	4,95—5,15	**36,2**	**0,61**	0,04	a	0	31	109	44	0	25	do.	
8. 2.	762	4,85—4,96	**36,2**	—	—	—	0	31	109	44	0	25	do.	Gew. 48 kg

Tabelle VIII.

:iels P., 45 Jahre. Diabetes begann Januar 1908. Untersucht auf Dr. Lauritzens Klinik vom 3. 9.—13. 9. 1912 und 18. 1.—20. 1. 1913.

1912														
3. 9.	765	4,44—4,00	**31,0**	—	—	s	—	72	138	29	18	15	Gem. antidiabet. Diät	Gew. 58,7 kg
4. 9.	755	5,07—4,93	**36,2**	**3,13**	0,23	s	31	72	138	29	18	15	do.	
5. 9.	750	5,50—5,35	**38,9**	**2,15**	0,16	s	25	42	136	39	18	15	Gemüse, Eiweiss, Fett	
5. 9.	747	5,65—5,48	**39,5**	**1,79**	0,13	s	17	42	136	39	18	15	do.	
7. 9.	752	5,97—5,60	**41,9**	**1,40**	0,10	s	62	38	162	128	18	15	Hafertag	
3. 9.	755	6,06—5,69	**42,4**	**0,77**	0,07	s	58	38	162	128	18	15	do.	
). 9.	753	6,71—6,47	**47,5**	**0,67**	0,07	a	17	42	136	39	18	15	Gemüse, Eiweiss, Fett	
). 9.	752	6,19—6,13	**44,1**	**0,63**	0,06	a	18	42	136	39	18	15	do.	
l. 9.	759	5,82—5,69	**42,8**	**0,90**	0,07	a	15	46	158	39	18	15	do.	
?. 9.	760	4,91—4,79	**35,3**	—	—	—	15	46	158	39	18	10	do.	
3. 9.	762	4,98—4,89	**35,9**	**1,33**	0,10	a	18	46	158	39	18	10	do.	Gew. 61 kg
1913														
3. 1.	751	5,42—5,49	**39,1**	**0,75**	0,08	s	25	87	211	39	18	15	Gem. antidiabet. Diät	Gew. 61 kg
). 1.	758	5,29	**38,5**	**0,67**	0,06	s	17	87	211	39	18	15	do.	
). 1.	754	5,70—5,47	**39,7**	**0,68**	0,06	s	16	54	214	44	18	15	Gemüse, Eiweiss, Fett	



notwendig, gleichzeitig 10—25 g Bikarbonat zu geben und bei Patient III 50 g täglich.

Meine Versuche zeigen also, dass mittelstarke Azidosen mit 2—3 g Ammoniak allein mit diätetischer Behandlung gut niedergehalten werden können. Nur in den vorgeschritteneren Fällen ist gleichzeitig Alkalitherapie in allmählich steigender Dosis notwendig. Das erstere Verhalten ist zahlenmässig früher nicht so genau nachgewiesen wie in diesen Fällen, und es ist von nicht geringer praktischer Bedeutung, dass man die medikamentöse Alkalitherapie vermeiden kann. Manche Patienten können das Bikarbonat nicht vertragen, andere bekommen leicht Oedeme davon (besonders bei Nieren- und Herzkrankheiten), andere wiederum bekommen Diarrhöe davon.

Die Zahlen für die Kohlensäurespannung zeigen dasselbe wie die Ammoniakzahlen, nur treten die Veränderungen in den CO_2-Zahlen früher als die entsprechenden Schwankungen im Ammoniak auf.

Die mit Gemüsetagen gut vorbereiteten Hafertage rufen immer eine erhöhte Kohlensäurespannung, wenn nicht am ersten Hafertag, so immer am zweiten hervor. Gleichzeitig findet sich verminderte Ammoniakausscheidung.

Wenn Hermann Straub[1]) im Gegensatz hierzu keine wesentliche Vermehrung der CO_2-Spannung an den Hafertagen, sondern häufig erst nach den Hafertagen fand, so beruht das sicher darauf, dass er den Hafertag unmittelbar nach einer gemischten Diabetesdiät mit bis zu 160 g Fleisch anwandte, was bekanntlich die günstige Wirkung auf Glykosurie und Ketonurie in hohem Grad lahmlegt.

Alkalien (Bikarbonat 10—25 g) als Beigabe zu einer konstanten Diät erhöhen die CO_2-Spannung und Fortlassen der Alkalien vermindert die CO_2-Spannung. Das sieht man auf der Tabelle II 30. 1.—3. 2.; Tabelle IV 12. 12.—14. 12.; Tabelle V 27. 2.—3. 3. und 11. 3.—15. 3.; Tabelle VI 10. 12.—16. 12.; Tabelle VII 17. 2.—18. 2 und 22. 2.—24. 2.

Wie man sieht, hat die Bestimmung der diabetischen Azidose nicht nur theoretisches, sondern auch grosses praktisches Interesse für die Klinik, und es ist meine Hoffnung, dass diese kleine Mitteilung in Verbindung mit Fridericias Untersuchungen der Anlass wird, dass die praktische Formoltitrierung an den medizinischen Kliniken eingeführt wird, so wie es seit langem z. B. in Frankreich der Fall ist.

1) Hermann Straub, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 109. S. 255—268.

III.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin an der Universität Kopenhagen
(Vorstand: Prof. Dr. Knud Pontoppidan).

Eine Modifikation der Hayemschen Lösung.

Von

Gustav Jörgensen.

Während die Zählung der roten Blutkörperchen seit einer längeren Reihe von Jahren ausschliesslich mittels der Potain-Malassezschen Pipette, der Hayemschen Lösung und der Thoma-Zeissschen Zählkammer ausgeführt wurde, sucht man in den späteren Jahren verschiedentlich die Technik noch mehr zu vereinfachen, um dadurch eine grössere Genauigkeit der Ergebnisse zu erzielen.

Allerdings ist der konstante, von Konstruktionsfehlern dieser Apparate herrührende Fehler von sehr geringer Bedeutung; dafür arbeitet die Methode aber mit einer Reihe nicht ganz unbedeutender zufälliger Fehler, die namentlich von der Ungenauigkeit beim allmählichen Aufsaugen von Blut und Mischungsflüssigkeit in dieselbe Pipette und von der Schwierigkeit herrühren, die eine gleichmässige Verteilung der Blutkörperchen in der Mischungspipette und Zählkammer darbietet.

Es wird aus dem Folgenden erhellen, dass die Methode der angeführten Verhältnisse wegen nur in den Händen sehr geübter Untersucher brauchbare Resultate ergibt, während sie bei weniger geübten mit einem so unberechenbaren Fehler arbeiten wird, dass das Ergebnis in wissenschaftlicher Beziehung ganz ohne Wert ist.

Um die genannten Fehler zu beschränken und die Methode dadurch für den klinischen Bedarf anwendbarer zu machen, hat Ellermann die von ihm und Erlandsen angegebene Leukozytenzählungstechnik derart geändert, dass sie auch die Zählung der roten Blutkörperchen umfasst. Indem ich in betreff der näheren Beschreibung der Methode auf Ellermanns Darstellung[1]) verweise, werde ich hier nur ihre Vorteile hervorheben. Da zum Aufsaugen von Blut eine Pipette und zum Aufsaugen der Mischungsflüssigkeit eine andere Pipette benutzt wird, ist die Abmessung weit leichter und lässt sich daher mit grösserer Genauigkeit ausführen, als wenn Blut und Mischungsflüssigkeit allmählich in dieselbe Pipette aufgesaugt werden sollen; gleichzeitig erzielt man weit leichter eine gleichmässige Verteilung der Blutkörperchen in der Mischungsflüssig-

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912.



keit, wenn man das kleine verschlossene zylindrische Gläschen schüttelt, als wenn man die weniger leicht zu handhabende Mischungspipette schüttelt, und es bietet die Methode den grossen Vorteil dar, dass sie es ermöglicht, dass in schneller Reihenfolge eine grössere Reihe von Blutproben entnommen werden können, was bei speziellen wissenschaftlichen Untersuchungen von Bedeutung ist, während man die Zählung der verschiedenen Proben bis auf eine gelegenere Zeit aufschiebt.

Bei einer grösseren Arbeit, wo ich mich auch mit Zählung von roten Blutkörperchen nach der angeführten Methode beschäftigte, überraschte es mich jedoch oft, dass verschiedene Zählungen aus derselben konstanten Blutmischung trotz der sorgfältigsten Abmessung sehr verschiedene Resultate ergaben.

Es zeigte sich schnell, dass die Hauptursache dazu in der ungleichmässigen Verteilung der Blutkörperchen in der Zählkammer zu suchen sei, indem diese in einigen Präparaten sehr dicht beieinander lagen, in anderen aber über die Netzeinteilung weit mehr zerstreut waren.

Es fragte sich nun, was diese ungleichmässige Verteilung verursachte.

Ich bemerkte, dass die Verteilung in wesentlichem Grade von der Geschwindigkeit abhing, womit das Deckglas nach Anbringung des Tropfens in der Zählkammer aufgelegt wurde, indem die Bluttropfen bei verhältnismässig langsamer Auflegung am dichtesten auf der Netzeinteilung lagen und bei schnellerer Auflegung bedeutend zerstreuter waren, und zwar auch wenn es sich nur um einen Unterschied von etwa 10 Sekunden handelte.

Dies lässt sich folgendermassen erklären: Die Blutkörperchen sinken bekanntlich in der Hayemschen Lösung recht schnell zu Boden; je nach der Zeit, die zwischen dem Anbringen des Tropfens auf der Zählfläche und dem Auflegen des Deckglases verstreicht, werden die Blutkörperchen weiter oder minder weit in die tiefen Schichten der Flüssigkeit hinabsinken; indem das Deckglas aufgelegt wird, verschieben sich vorzugsweise die oberen, verhältnismässig wenig Blutkörperchen enthaltenden Flüssigkeitsschichten nach den Seiten hin, so dass die Zählung in einer Blutmischung geschieht, die um so viel konzentrierter ist, je mehr Zeit zwischen dem Anbringen des Tropfens in der Zählkammer und dem Auflegen des Deckglases verstreicht.

Ich habe daher versucht, die Hayemsche Lösung so zu modifizieren, dass die Blutkörperchen bedeutend langsamer zu Boden sinken, und werde nun im Folgenden meine Untersuchungen klarlegen.

Ich wollte allerdings ursprünglich diese Darstellung beruhen lassen, bis ich meine grössere Arbeit beendet hätte; dass ich sie jetzt veröffentliche, kommt daher, dass die Frage durch Bürckers Aufsatz, Pflügers Archiv, 1913, Bd. 152, in dem er sich gleichfalls mit dem Fehler beim Zählen der roten Blutkörperchen in der Thoma-Zeissschen Zählkammer beschäftigt, aktuell geworden ist.



Ich bin durch diesen Aufsatz darauf aufmerksam gemacht worden, dass Bürcker bereits in einer früheren Arbeit behauptet hat, dass der Fehler beim Zählen der roten Blutkörperchen hauptsächlich von der ungleichmässigen Verteilung in der Thoma-Zeissschen Kammer herrührt — ein Fehler, dessen Entstehen er folgendermassen erklärt: Der Tropfen nimmt, indem er in der Zählkammer angebracht wird, die Gestalt eines Kugelsegments an; wenn die Blutkörperchen nun zu Boden sinken, fallen sie viel dichter von der Mitte des Tropfens, als von dessen peripherischen Teilen aus, weil diejenigen aus der Mitte von einem weit grösseren Volumen herrühren.

Bürcker konstruierte daher eine Zählkammer, durch die er eine gleichmässigere Verteilung zu erzielen meint, indem das Deckglas im voraus aufgelegt ist und die Blutmischung durch die Kapillarität aufgesaugt wird.

In dem genannten Aufsatz behauptet Bürcker nun, die Thoma-Zeisssche Kammer eigne sich nicht zu einer exakten Bestimmung der Anzahl der roten Blutkörperchen, da man wegen der Konzentrierung an der Mitte immer zu hohe Zahlen bekommt, was er an folgendem Versuch dartut.

Aus einer konstanten Blutmischung werden ad modum Thoma-Zeiss sieben Einzelzählungen und sieben andere Einzelzählungen ad modum Bürcker vorgenommen; deren mittlere Zahl ist bzw. 5,79 Millionen und 5,41 Millionen; der mittlere Fehler jeder der beiden Reihen ist derselbe, nämlich 4,1 pCt. der mittleren Zahl. Die zufälligen Fehler sind also die gleichen, während ein konstanter Fehler bewirkt hat, dass die Zählung ad modum Thoma-Zeiss eine um 7 pCt. grössere Zahl ergibt als die Zählung ad modum Bürcker.

Der Unterschied beruht nicht darauf, dass Bürckers Zählkammer zu niedrige Zahlen ergibt, z B. wenn die Verdünnungsflüssigkeit schneller aufgesaugt wird als die Blutkörperchen, da sich beim Zählen nicht mehr Blutkörperchen an der Einsaugestelle finden als an der entgegengesetzten Seite.

Dasselbe geht aus Versuchen hervor, wo die Thoma-Zeisssche Kammer zu besonders schneller Montierung eingerichtet ist: die mittlere Zahl der beiden Reihen von Zählungen ist hier bei beiden Verfahren die gleiche.

Bürcker hat indessen nicht Recht darin, dass man bei dem Thoma-Zeissschen Verfahren immer zu hohe Zahlen bekommt, indem die Zahl nach seiner eigenen Theorie davon abhängig sein muss, wie der Tropfen in der Zählkammer angebracht wird, so dass die Zahl unter im übrigen gleichmässigen Verhältnissen grösser wird, wenn der Tropfen zentral, kleiner, wenn er mehr peripherisch in der Zählkammer angebracht wird, da die Mitte des Tropfens, von der aus die Blutkörperchen am dichtesten fallen, dadurch in verschiedene Entfernungen von der



Mitte der Zählfläche versetzt wird. Um dies darzutun, habe ich folgende Versuche angestellt.

Versuch I. Standardblut I. Verdünnung 1:200 mit der Hayemschen Lösung. Getrennte Pipetten und Mischungsgläser. Thoma-Zeisssche Kammer. Zählung in 10 grossen Quadraten. Das Deckglas wurde bei allen Versuchen mit der gleichen Geschwindigkeit, 0,5 Sek. nach dem Anbringen des Tropfens, aufgelegt.

Zentrale Anbringung	Peripherische Anbringung
95	105
119	75
112	97
121	90
137	65
111	86
109	80
80	73
101	98
111	116
1096 = **5,52** Millionen	885 = **4,40** Millionen

Versuch II. Dieselbe Technik. Standardblut II.

Versuch III. Dieselbe Technik. Standardblut III.

Versuch II. Zentr. Anbringung	Versuch II. Periph. Anbringung	Versuch III. Zentr. Anbringung	Versuch III. Periph. Anbringung
106	103	101	81
100	102	85	76
137	84	83	81
100	95	105	61
99	90	99	81
118	94	99	77
115	89	80	68
99	98	116	68
91	102	100	75
98	100	100	88
1063 = **5,28** Mill.	957 = **4,80** Mill.	968 = **4,88** Mill.	756 = **3,76** Mill.

Diese Versuche zeigen, welche grosse Rolle für das Resultat die ungleichmässige Verteilung der Blutkörperchen spielt, indem man durch eine anscheinend gleichgültige Abänderung im Versuche eine Differenz der Zahl hervorbringen kann, die von etwa $^1/_2$ bis etwa $1^1/_4$ Mill. schwankt; man kann also nicht davon ausgehen, dass man bei Anwendung der Thoma-Zeissschen Kammer immer zu hohe Zahlen erhält; man kann ebensogut eine zu niedrige Zahl erhalten, und daraus folgt wieder, dass die Methode sich nur schlecht zu wissenschaftlichen Untersuchungen über die Anzahl der Blutkörperchen eignet, da man, um ein brauchbares Resultat zu gewinnen, eine ganze Reihe von Bestimmungen vornehmen und mittlere Zahlen ausrechnen muss, während man bei einem genaueren Verfahren dasselbe durch bedeutend geringere Arbeit erzielen könnte. Feinere Schwankungen der Zahl lassen sich wegen des grossen Fehlergebietes bei dieser Methode gar nicht nachweisen.

Ich gehe nunmehr zu meinen Versuchen, die Hayemsche Lösung zu modifizieren, über.

Ich ging davon aus, dass die Ursache dazu, dass die Blutkörperchen so schnell zu Boden sinken, darin zu suchen sei, dass die Blutkörperchen

bedeutend schwerer sind als die Hayemsche Lösung, und meinte somit anfänglich, dass man durch eine Steigerung von deren spezifischem Gewicht ein besseres Resultat gewinnen könnte, und stellte in folgender Weise eine Reihe Versuche an.

In 3 Gläser wurde dasselbe Quantum Blut und dasselbe Quantum von Hayemscher Lösung, jedoch mit zunehmendem Sublimatgehalt, abgemessen, so dass Glas Nr. 1 $^1/_4$ pCt. (das gewöhnliche Verhältnis), Glas Nr. 2 $^1/_2$ pCt. und Glas Nr. 3 1 pCt. enthielt, wodurch das spezifische Gewicht abgeändert werden sollte.

Ich liess die Gläser einige Zeit stehen und untersuchte dann die Geschwindigkeit, mit der die Blutkörperchen in den verschiedenen Gläsern zu Boden sanken, indem ich die Höhe der überragenden klaren Flüssigkeitssäule mass.

Es zeigte sich, dass die Blutkörperchen allerdings mit recht verschiedener Geschwindigkeit zu Boden sanken, gegen Erwarten aber so, dass die Geschwindigkeit dem Sublimatgehalt, und somit dem spezifischen Gewicht proportional wuchs, indem die klare Flüssigkeitssäule am niedrigsten war im Glase mit $^1/_4$ pCt., am grössten im Glase mit 1 pCt., und zwar bei gleichmässigem Uebergang.

Die Ursache muss also darin liegen, dass die Blutkörperchen mit Sublimat gesättigt werden, und dass dieser Prozess mit grösserer Geschwindigkeit vonstatten geht, je mehr Sublimat sich in der Mischungsflüssigkeit findet.

Als Beispiel führe ich nur folgenden Versuch an, da alle angestellten Versuche in derselben Richtung gingen — nur die Geschwindigkeit, mit der die Blutkörperchen sinken, ist verschieden, und zwar derart abhängig von der Temperatur und dem Verhältnis zwischen Blut und Mischungsflüssigkeit, dass sie der Temperaturhöhe direkt proportional und der Konzentration der Blutmischung umgekehrt proportional ist.

Glas	Blut + Hayemsche Lösung mit	Spez. Gewicht	Millimeterhöhe der klaren Flüssigkeit nach		
			5 Min.	15 Min.	45 Min.
1	$^1/_4$ pCt.	1020	etwa $^1/_2$	$1^1/_2$	3
2	$^1/_2$ „	1022	„ $^3/_4$	$2^1/_2$	5
3	1 „	1026	„ 1	3	6

Es war somit gegeben, dass man, um ein langsameres Zubodensinken der Blutkörperchen zu erzielen, entweder eine Flüssigkeit weit geringeren Sublimatgehalts als die ursprüngliche Hayemsche Lösung oder ganz sublimatfreie Flüssigkeiten anwenden muss.

Von derartigen Flüssigkeiten sind im Laufe der Zeit angewendet worden: konzentrierte Gummilösung (Vierordt), 10 proz. NaCl-Lösung (Welcker), 5 proz. Natriumsulfatlösung (Malassez) und 3 proz. NaCl-Lösung (Thoma); schliesslich haben Hayem und Nachet auch Amnionlösung und seröses Pleuraexsudat angewendet, aus rein praktischen Gründen jedoch kaum in grösserem Umfang.

Die genannten Flüssigkeiten sind jedoch alle aufgegeben worden, weil sie das Aussehen der Blutkörperchen mehr oder minder verändern,



und weil sehr schnell — schon im Laufe von 1/2 Stunde (Halla) — Hämolyse eintreten kann.

Selbst habe ich mit folgenden Flüssigkeiten Versuche angestellt: 0,9 proz. Chlornatriumlösung, 3 proz. Chlornatriumlösung und 2 proz. Natriumoxalatlösung. Das Ergebnis war:

Glas	Verdünnung (1:200)	Spez. Gewicht	Millimeterhöhe d. klaren Säule n.		
			5 Min.	15 Min.	45 Min.
1	Hayemsche Lösung	1020	1/2	2	5
2	0,9 pCt. NaCl	1008	0	1	3
3	3 pCt. NaCl	1022	0	1	3
4	2 pCt. Natriumoxalat	1017	0	1	3

Die Blutkörperchen sinken also bedeutend langsamer in diesen Lösungen als in der Hayemschen. Ferner sieht man, dass das spezifische Gewicht sogar innerhalb recht weiter Grenzen keine nennenswerte Rolle spielt. Die Blutkörperchen ändern sich nicht auffällig in diesen Lösungen im Vergleich mit ihrem Verhalten in der Hayemschen, ausgenommen in der 3 proz. NaCl-Lösung, wo sie etwas einschrumpfen, und die genannten Lösungen würden sich somit gut als Verdünnungsflüssigkeit eignen, wenn nicht, wie auch oben erwähnt, sehr schnelle Hämolyse eintreten könnte — ein Verhältnis, das sie selbstverständlich ganz unbrauchbar macht — namentlich wenn die Zählung erst nach einiger Zeit stattfindet.

Ich suchte daher die Hayemsche Lösung durch allmähliche Verminderung des Sublimatgehaltes zu modifizieren, indem ich gleichzeitig das verschieden schnelle Zubodensinken der Blutkörperchen feststellte.

Diese Versuche bestätigten die früheren, indem die Blutkörperchen um so langsamer sanken, je geringer der Sublimatgehalt war, obschon gleichzeitig das spezifische Gewicht etwas vermindert wurde. Nach einigen Versuchen hin und her blieb ich bei einer Flüssigkeit mit 0,5 pM. Sublimat, da die Resultate bei weiterer Herabbringung sich nicht besserten.

Die derart modifizierte Hayemsche Lösung hat folgende Zusammensetzung:

Chloret. hydrarg. corrosiv. . . . . 0,05 g
Sulfat. natric. . . . . 2,50 g
Chloret. natric. . . . . 0,50 g
Aq. destill. . . . . 100,00 g

Dass die Blutkörperchen in dieser Lösung bedeutend langsamer zu Boden sinken als in der Hayemschen, erhellt aus folgendem Versuch:

Glas	Verdünnung (1:200)	Spez. Gewicht	Millimeterhöhe d. klaren Säule n.		
			5 Min.	15 Min.	45 Min.
1	Modifiz. Hayemsche Lös.	1016	0	etwa 1	2 1/2
2	Hayemsche Lösung	1020	1/2	2	5

Die Geschwindigkeit ist hier gerade doppelt so gross in der Hayemschen Lösung wie in der modifizierten Hayemschen Lösung.



Die derart modifizierte Hayemsche Lösung bietet auf einmal die Vorteile der sublimatfreien Flüssigkeiten und der Hayemschen Lösung dar, indem die Blutkörperchen darin ebenso langsam zu Boden sinken wie in den sublimatfreien Flüssigkeiten, während nie — sogar nach 24stündigem Stehen nicht — Hämolyse eintritt.

Mit der modifizierten Hayemschen Lösung stellte ich nun erst ähnliche Versuche an wie die oben mit der Hayemschen Lösung dargestellten, bei zentraler und peripherischer Anbringung des Tropfens in der Zählkammer.

Technik: Ellermann und Erlandsen. Modifizierte Hayemsche Lösung. Verdünnung 1 : 200. Thoma-Zeisssche Kammer. Zählung in 10 grossen Quadraten. Das Deckglas wurde bei allen Versuchen mit derselben Geschwindigkeit, 5 Sekunden nach dem Anbringen des Tropfens, aufgelegt.

Versuch I.	Standardblut I.	**Versuch II.**	Standardblut II.
Zentr. Anbringung	Periph. Anbringung	Zentr. Anbringung	Periph. Anbringung
83	89	80	90
78	84	82	75
92	90	84	84
85	86	87	75
83	98	86	86
99	83	83	83
98	85	94	70
97	78	80	101
90	86	90	76
82	76	79	76
887 = **4,44** Mill.	855 = **4,28** Mill.	845 = **4,23** Mill.	816 = **4,08** Mill.

Versuch III.	Standardblut III.
Zentrale Anbringung	Peripherische Anbringung
105	93
105	86
104	117
98	100
114	109
97	99
81	87
105	100
104	103
103	93
1012 = **5,06** Millionen	987 = **4,94** Millionen

Diese Versuche zeigen wie die früheren, dass die Zahl bei zentraler Anbringung des Tropfens stets höher, bei peripherischer stets niedriger ist; der Unterschied ist aber, wie zu erwarten war, hier weit geringer und schwankt nur von 0,12—0,16 Mill. gegen 0,5—1,25 Mill. bei Anwendung der Hayemschen Lösung.

Die Versuche bestätigen also die Vermutung von den erfolgreichen Eigenschaften der modifizierten Lösung zur Erzielung einer gleichmässigeren Verteilung in der Zählkammer.

Es erübrigte noch zu zeigen, dass die Zählung der ersten Blutkörperchen tatsächlich bei der Anwendung dieser Lösung mit grösserer Genauigkeit vollzogen wird als bei der ursprünglichen Hayemschen Lösung.

Dies tat ich, indem ich die Fehler der Zählmethode durch 10-Zählungen bestimmte, teils bei Anwendung der modifizierten Hayemschen Lösung, teils bei Anwendung der ursprünglichen, indem der mittlere Fehler einer solchen 10-Zählung selbstverständlich um so kleiner sein muss, je gleichmässiger die Blutkörperchen bei den einzelnen Zählungen in der Zählkammer verteilt werden können.

Ich stellte folgende Versuche an:

Versuch I und **II.** Potain-Malassezsche Pipette. Verdünnung 1:200. Zählung in 10 grossen Quadraten.

Standardblut I
Hayemsche Lösung

530, 588, 508, 576, 513, 510, 594, 611, 478, 480 — mittlere Zahl = 539; mittlerer Fehler = 44,3 = 8,2 pCt.; berechnet für 1000 Blutkörp. = **5,9** pCt.

Standardblut II
Modifizierte Hayemsche Lösung

462, 542, 514, 521, 479, 527, 459, 481, 440, 485 — mittlere Zahl = 491; mittlerer Fehler = 33,0 = 6,7 pCt.; berechnet für 1000 Blutkörp. = **4,7** pCt.

Versuch III, IV, V, VI. Getrennte Pipetten und Mischungsgläser. 10 Präparate aus 10 verschiedenen Gläsern.

Standardblut III
Verdünnung 1:100
Hayemsche Lösung

686, 643, 740, 626, 626, 724, 575, 618, 637, 612 — mittlere Zahl = 649; mittlerer Fehler = 51,6 = **7,9** pCt.; berechnet für 1000 Blutkörp. = **5,6** pCt.

Standardblut IV
Verdünnung 1:200
Modifizierte Hayemsche Lösung

877, 858, 883, 880, 844, 852, 846, 851, 841, 836 — mittlere Zahl = 857; mittlerer Fehler = 17,1 = **2,0** pCt.

Standardblut V
Verdünnung 1:100
Hayemsche Lösung

1255, 1221, 1310, 1200, 1176, 1200, 1078, 1304, 1059, 1163 — mittlere Zahl = 1197; mittlerer Fehler = 73,9 = **6,2** pCt.

Standartblut VI
Verdünnung 1:100
Modifizierte Hayemsche Lösung

1008, 967, 1007, 1002, 976, 1018, 940, 943, 986, 947 — mittlere Zahl = 979; mittlerer Fehler = 29,3 = **2,9** pCt.

Versuch VII und **VIII.** Technik wie III, IV, V, VI, aber mit Zählung von 10 Präparaten aus demselben Glas.

Standardblut VII Verdünnung 1 : 100 Hayemsche Lösung		Standardblut VIII Verdünnung 1 : 100 Modifizierte Hayemsche Lösung	
872	mittlere Zahl = 848 mittlerer Fehler = 42,0 = **5,0** pCt.	1018	mittlere Zahl = 1008 mittlerer Fehler = 14,8 = **1,5** pCt.
790		1012	
854		1008	
868		1015	
801		985	
875		1018	
911		980	
789		1009	
869		1002	
806		1017	

Diese Versuche zeigen, dass die modifizierte Hayemsche Lösung bedeutend geeigneter ist als Verdünnungsflüssigkeit als die ursprüngliche Hayemsche Lösung, da der Unterschied zwischen den einzelnen Zählungen bei ersterer weit geringer ist, so dass der mittlere Fehler einer 10-Zählung dadurch im Mittel auf 2,5 pCt. herabgesetzt werden kann, also auf nur die Hälfte des Fehlers, mit dem man bei der Anwendung der ursprünglichen Hayemschen Lösung rechnen muss.

Gegen dies Resultat wird man vielleicht einwenden, dass der Fehler nicht wesentlich kleiner geworden ist als derjenige, mit dem man immer gerechnet hat, und der bei Zählung von 1000 roten Blutkörperchen zu etwa 3 pCt. angesetzt wird.

Diese Fehlerberechnung wurde, soweit ich aus der mir zur Verfügung stehenden Literatur ersehen kann, ursprünglich von Thoma und Lyon angegeben und später von Reinert bestätigt und ist sodann in die hämatologischen Handbücher übergegangen.

Bei diesen Untersuchungen handelt es sich indessen 1. um eine Bestimmung des wahrscheinlichen Fehlers, nicht aber des mittleren Fehlers, der ein Teil grösser ist; was Thoma und Lyons Untersuchungen betrifft, kommt dazu noch 2. dass sie nicht die Hayemsche Lösung, sondern eine 3 proz. NaCl-Lösung anwendeten, in der die Blutkörperchen mit ungefähr der gleichen Geschwindigkeit sinken wie in der modifizierten Hayemschen Lösung, so dass der Fehler sicherlich grösser geworden wäre, falls sie die Hayemsche Lösung angewendet hätten. Reinert hat dagegen die Hayemsche Lösung angewendet, dafür ist aber der Fehler bei Zählung von ca. 1700 Blutkörperchen berechnet.

Rechnen wir die Zahlen der verschiedenen Untersucher in eine Bestimmung des mittleren Fehlers bei Zählung von etwa 1000 Blutkörperchen um, so haben wir:



	Pipette	Verdünnungs-flüssigkeit	Zählkammer	Mittlere Zahl	Mittl. Fehler in pCt. d. mittl. Zahl
Thoma-Lyon . . .	Mischungs-pipette	3 pCt. NaCl	Thoma-Zeiss	etwa 1000	etwa 3,5
Reinert . .	Mischungs-pipette	Hayemsche Lösung	Thoma-Zeiss	„ 1000	„ 5
Bürcker . .	Gesonderte Pipetten	Hayemsche Lösung	Bürcker	„ 1000	3,4
Ego	Gesonderte Pipetten	Modif. Hayem-sche Lösung	Thoma-Zeiss	„ 1000	2,45

Also ist die bei meinen Versuchen benutzte Methode diejenige, die bisher die besten Resultate ergeben hat.

Resümee.

Die Hayemsche Lösung ist wegen ihres verhältnismässig grossen Sublimatgehaltes ($^1/_4$ pCt.) und der daraus folgenden ungleichmässigen Verteilung der Blutkörperchen in der Zählkammer nicht geeignet als Verdünnungsflüssigkeit bei der Zählung von roten Blutkörperchen, wohingegen die von mir modifizierte Hayemsche Flüssigkeit ($^1/_2$ pM. Sublimat) sich weit besser dazu eignet, da sie auf einmal die Vorteile der sublimatfreien Flüssigkeiten und die der Hayemschen Lösung darbietet, wodurch eine weit gleichmässigere Verteilung und demzufolge ein weit zuverlässigeres Resultat erzielt wird.

Bei Anwendung der von Ellermann angegebenen Pipetten, der von mir angegebenen Lösung und der Thoma-Zeissschen Kammer kann der Fehler einer einzelnen Zählung zu 2,5 pCt. angesetzt werden, wenn etwa 1000 Blutkörperchen gezählt werden, während der Fehler bei der Anwendung der Hayemschen Flüssigkeit mindestens doppelt so gross ist.



IV.

Aus dem poliklinischen Institut der k. k. böhmischen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. Dr. J. Hnátek).

Die Orthodiagraphie als Kontrolle der Wirkung der Digitalistherapie.

Von

Privatdozent Dr. **W. Libenský** in Prag.

In einer Reihe klinischer und experimenteller Arbeiten der letzten Jahre wurde die Untersuchung der Dimensionen des Herzens revidiert. Die gemachten Erfahrungen führten zu der Ueberzeugung, dass unsere übliche Perkussion nicht die wirklichen Dimensionen des Herzens angibt, dass die durch die übliche Perkussion gewonnenen Herzgrenzen den tatsächlichen Herzgrenzen nicht entsprechen.

Vielleicht musste diese Ansicht ausgesprochen werden, damit die heute fast selbstverständliche Wahrheit durch eine Reihe neuer Beobachtungen gestützt werde. Darüber kann kein Zweifel bestehen, dass wir durch unsere Perkussion und die sogenannte relative Herzdämpfung die wirklichen Herzgrenzen nur annähernd bestimmen; dies beweisen die zahlreichen Publikationen und Anträge zur Vervollkommnung der Perkussion, die im Grunde genommen eine Lösung der Frage anstreben, mittels welcher Perkussionsmethode wir, was die wirklichen Dimensionen des Herzens anbelangt, der Wahrheit am nächsten kommen. Es sei mir gestattet, in Kürze wenigstens einiger Methoden zu gedenken, welche von den neuen Lehrbüchern wegen der guten Resultate, die sie geben, akzeptiert wurden. Ich möchte nach Schittenhelm und Brugsch anführen: 1. Die starke, mittelstarke Perkussion, 2. die kaum hörbare Perkussion (Schwellenwertperkussion, Ewald-Goldscheider), 3. die Tastperkussion (Ebstein).

Diese, ich möchte sagen, technische Seite der physikalischen Untersuchung ist bis jetzt Gegenstand der Diskussion, auch in den Details, die uns hier nicht näher interessieren; es ist nur natürlich, dass speziell durch das Verdienst von Moritz auch die Orthodiagraphie in Konkurrenz gezogen wurde.

Die Orthodiagraphie wurde in erster Reihe durch das Bedürfnis hervorgerufen, die wirklichen Herzdimensionen zu kennen, und es darf daher nicht wundernehmen, wenn sofort zur Messung der gewonnenen



Figur geschritten wurde. Die Messung der mit dem Orthodiagraphen gewonnenen Fläche könnte vielleicht am besten die Herzdimensionen bestimmen, und es fehlt nicht an Beobachtungen, bei welchen die ganze Fläche, gewiss am richtigsten, mit dem Planimeter bestimmt wurde. Doch sind die Zahlen, die auf diese Weise gewonnen wurden, nicht einwandfrei. Ein Blick auf die schematische Figur verrät uns bald, dass wir mit der orthodiagraphischen Untersuchung die untere und obere Grenze der Herzfigur nicht bestimmen können. In diesen Partien kann das Schema nur durch eine gedachte, konstruierte Linie ergänzt werden; da ergibt sich spielend der Einwand, dass die ergänzten Konturen des Herzens sich mit den wirklichen Grenzen in diesen Partien nicht decken oder wenigstens nicht decken müssen. Dieser Mangel, der uns bei längerer Benutzung des Orthodiagraphen je weiter desto mehr zum Bewusstsein kommt, dürfte die Autoren veranlasst haben, sich nach anderen Messungsmethoden umzusehen; auf diesem Wege wurden gewisse Linien und Masse aufgestellt, die aus der schematischen Figur gut bekannt sind.

Man markiert sich die Mittellinie — die Grenzlinie der beiden Körperhälften — und misst:

1. Mr = Medianabstand rechts, 2. Ml = Medianabstand links, 3. L = Längsdurchmesser, 4. die Breitendimension ist durch folgende Abstände gegeben: Qu = unterer Querabstand, Qo = oberer Querabstand; Qo + Qu geben die Herzbreite. Schliesslich wird auch noch der Neigungswinkel gemessen.

Auf diese Weise werden die Masse in Ziffern angegeben, welche die normalen Herzdimensionen ausdrücken. Durch eine Reihe von Beobachtungen bei gesunden Menschen der verschiedensten Berufe wurden für ein bestimmtes Körpergewicht, für eine bestimmte Körperlänge, eventuell für die beiden Geschlechter, für den Brustumfang usw. Masse bzw. Grenzen bestimmt, welche Herzdimensionen darstellen, die unter gleichen Umständen als normale Befunde, als Durchschnittszahlen aufzufassen sind. Moritz und seine Schüler, namentlich Dietlen, Schieffer und andere haben bei ihren Beobachtungen Durchschnittszahlen aufgestellt, welche das Resultat ihrer zahlreichen Untersuchungen sind, und es dürfte genügen, auf dieselben hinzuweisen, damit der Leser wisse, wo er die Beweise für meine Behauptungen zu suchen hat.

Ohne Zweifel wurde auf diese Weise die Basis für die weitere orthodiagraphische Beobachtung geschaffen; es wurde eine Reihe von Fragen aufgerollt, welche im Orthodiagraphen ihre Lösung suchen. So lesen wir in einer der ersten Arbeiten von Moritz aus dem Jahre 1902 von Beobachtungen, von Veränderungen der Herzmasse, die nach einem heissen Bade, nach übermässigem Trinken ($1^1/_2$ Liter Bier in 2 Minuten) konstatiert wurden; die Arbeit stellt die Behauptung auf, dass nach einer grossen körperlichen Anstrengung keine akute Herzdilatation zu

finden sei; der Autor bezweifelt die Entstehung der akuten Dilatation des Herzens nach übertriebenen Touren, Wettkämpfen usw. Ich erwähne diese Arbeit aus dem Grunde, weil sich in derselben eine Bemerkung über Digitalis findet, also eine Bemerkung, die mit meiner Beobachtung eng zusammenhängt und deswegen angeführt werden muss. Moritz schreibt: „Bei einem Versuche, den wir bei einem Kranken mit Herzinsuffizienz vor und nach dem Gebrauch von Digitalis machten, erhielten wir ebenfalls keine Veränderung der Herzgrösse. Doch liegt es mir fern, aus diesem vereinzelten Falle allgemeine Schlüsse zu ziehen."

Im Laufe der Zeit wurde die Orthodiagraphie als Kontrollmethode der durch Perkussion gewonnenen Befunde benutzt. Die mit Hilfe der mannigfaltigsten Methoden gewonnenen Herzmasse wurden mit den orthodiagraphischen Resultaten verglichen und dann entsprechend gewürdigt; wir stossen auf Schlussfolgerungen, in welchen die Autoren, z. B. Treupel, Engels mit Moritz übereinstimmen und die Orthodiagraphie „als die wissenschaftlich einwandfreieste Methode" erklären.

Man darf Moritz nicht das Verdienst absprechen, dass er seine ersten Beobachtungen sorgfältig ergänzt hat. Es ist ihm nicht entgangen, dass das orthodiagraphische Bild nicht dasselbe ist, wenn der Patient stehend und wenn er liegend orthodiagraphiert wird.

Dietlen konnte gemeinsam mit Moritz durch Untersuchung von Wettkämpfern vor und nach einer anstrengenden Fahrt auf dem Veloziped zu einer Ueberzeugung gelangen, die beim ersten Befund sicherlich überraschte. Nach einer mehrere hundert Kilometer betragenden Fahrt wurde nicht ein einziges Mal Herzdilatation konstatiert. Das Herz von Wettkämpfern, mögen sie an anstrengende Fahrten gewöhnt sein oder nicht, zeigt eine Tendenz zur Verkleinerung; diese Verkleinerung des Orthodiagramms des Herzens ist nicht immer gleich, aber in allen Fällen angedeutet. Die akute Verkleinerung gleicht sich in manchen Fällen nicht auf einmal, sondern erst im Verlaufe mehrerer Stunden und auch Tage aus.

In methodischer Hinsicht ist es beachtenswert, dass die Verkleinerung mehr die Querdurchmesser (Mr + Ml) als den Längsdurchmesser (L) betrifft.

Die Frage der akuten Herzdilatation wurde auch experimentell zu lösen versucht. de la Camp gelangte in seinen Arbeiten zu folgendem Schlusse: Es kommt infolge maximaler Körperanstrengung nur dann zur akuten Dilatation des Herzens, wenn der Herzmuskel ernstlich erkrankt ist.

Die letzte Gruppe von Arbeiten, die ich in dieser literarischen Uebersicht anführe, betrifft Beobachtungen, in welchen die orthodiagraphischen Befunde bereits bei den mannigfaltigsten pathologischen Zuständen verwendet wurden.

Es war wiederum Dietlen, der seine Aufmerksamkeit der Herzdilatation im Verlaufe der Diphtherie zuwandte. Sein Interesse erweckte



die Myokarditis, die sich im Verlaufe der Diphtherie einstellte. Er gelangte zu der Ueberzeugung, dass die postdiphtherische Myokarditis etwa in 45 pCt. zur Herzerweiterung verschiedenen Grades führt. Der Beginn der Herzerweiterung lässt sich etwa in der 2. Krankheitwoche konstatieren; in der 3. Woche sind die Veränderungen am deutlichsten. In der 4. Woche geht die Herzerweiterung wieder zurück, und in 8—10 Tagen können auch beträchtlichere Dilatationen zur Norm zurückgekehrt sein.

Diese Beobachtung ist von praktischem Nutzen, indem sie den deutlichen Wink enthält, den Kranken während der Zeit der Dilatation des Herzens nicht aufstehen zu lassen.

In derselben Arbeit des Autors lesen wir über orthodiagraphische Befunde bei Skarlatina, akutem Rheumatismus, Typhus, Pneumonie, über das Herz in der Rekonvaleszenz, im Anfall von paroxysmaler Tachykardie usw.

Die Beobachtung der pathologischen Fälle, der pathologischen Herzzustände zwang die Autoren bald, auch der Form der gewonnenen Herzfigur ihre Aufmerksamkeit zuzuwenden und sich nicht mit den trockenen Zahlen der Herzdimensionen zu begnügen.

So z. B. macht Otten darauf aufmerksam, bei initialen Abweichungen mehr die Veränderung der Herzform, als die Veränderungen der Herzgrösse zu beachten, und zwar schon aus dem Grunde, weil beginnende Herzfehler nicht selten Veränderungen der Form aufweisen, ohne dass eine deutliche Abweichung der Dimensionen von den Normalzahlen zu konstatieren gewesen wäre. Die Veränderungen der Form des Herzschemas waren bei einigen Erkrankungen so konstant, dass unter gewissen Umständen einzig und allein aus der Form des Orthodiagramms eine bestimmte Erkrankung mit grosser Wahrscheinlichkeit supponiert werden konnte.

In der Literatur finden wir bereits Arbeiten, welche die Form des Herzorthodiagramms bei den verschiedensten Herzfehlern angeben, so z. B. bringen die Brüder Groedel in ihrer Arbeit die Schemen der einzelnen Klappenfehler, und zwar sowohl der reinen, als auch der kombinierten, und schliessen: „Die Form der Herzsilhouette und die Konfiguration der Randbögen des Herzschattens sind bei den einzelnen Klappenfehlern oder bei Kombination mehrerer verschieden. Wir können daher durch die Beobachtung der Form des Herzschattens die Diagnose der Klappenerkrankung wesentlich fördern. In einzelnen Fällen kann das Verhalten sogar ausschlaggebend sein."

Auch Dietlen untersuchte mit dem Orthodiagraphen die pathologische Form des Herzschemas. Auch nach diesem Autor weisen die Herzfehler in den Orthodiagrammen mehr oder weniger ausgeprägte Abweichungen von dem normalen Schema auf. Am charakteristischsten ist ihm die Form bei der Insuffizienz der Semilunarklappen der Aorta mit ihrem weit ausgreifenden Rande des linken Ventrikels, die ausserdem

noch eine stärkere transversale Lagerung aufweist. Analog charakteristisch ist das sogenannte „Mitralherz“, bei welchem der der linken Kammer entsprechende Rand in seiner oberen Partie gegen die Axilla bedeutend verschoben ist, wodurch die ganze Figur eine mehr kugelige Gestalt annimmt. Der Autor macht auf die Veränderungen aufmerksam, welche entstehen, wenn der Mitralfehler mit einer Stenose des linken venösen Ostiums kombiniert ist usw.

Dies sind ungefähr die Erfahrungen, zu welchen die orthodiagraphischen Untersuchungen bis in die letzte Zeit geführt haben. Man kann bei denselben mehrere Phasen unterscheiden, die zugleich die Fortschritte in der orthodiagraphischen Untersuchung markieren. Nachdem man zuerst die normalen Befunde erhoben hatte, ging man an die Messung der Herzschemas; sodann ging man zu den pathologischen Verhältnissen über, deren Studium ein wichtiges Ergebnis lieferte: die diesbezüglichen Arbeiten enthalten die Aufforderung, auch die Form der Flächenfigur zu beachten; sie unterscheiden bestimmte, für gewisse Herzkrankheiten mehr oder weniger charakteristische Formen, so dass heute kein Zweifel mehr darüber bestehen kann, dass die diesbezüglichen Erfahrungen von dauerndem Werte sein werden.

Fast einstimmig ist das Urteil der Literatur über den hohen Wert der orthodiagraphischen Untersuchung; fast übereinstimmend wird darauf hingewiesen, dass wir mit dem Orthodiagraphen Veränderungen fixieren, die wir sonst mit keiner der heute bekannten physikalischen Untersuchungsmethoden ausser etwa mit der Teleröntgenographie zu erkennen vermöchten. Ueberall wird betont, dass uns die orthodiagraphische Untersuchung sozusagen der Wahrheit am nächsten bringt; speziell bei den Herzbefunden wurden wiederholt Veränderungen erhoben, die sich der üblichen physikalischen Untersuchung, namentlich der Perkussion entziehen; die Orthodiagraphie wird besonders für die Untersuchung des Herzens bei der Lösung einer Reihe von Fragen zur entscheidenden Methode, zu einer Methode, welche wenigstens bei der Lösung gewisser Fragen die üblichen Methoden in den Hintergrund drängt.

Mit dieser Ueberzeugung drängt sich uns nun die Frage auf, ob die orthodiagraphische Untersuchung wirklich eine fehlerfreie Methode ist, ob sie nicht auch einen Mangel aufzuweisen hat, der unseren üblichen Untersuchungsmethoden anhaftet. Es wird gut sein, wenn wir diese Frage gleich von vornherein beantworten, um uns darüber klar zu werden, was uns die Orthodiagraphie bieten kann, was wir nach meinen Beobachtungen von der orthodiagraphischen Untersuchnng erwarten können.

Bei der Perkussion der Herzgegend erhalten wir, nach welcher Methode wir immer perkutieren mögen, eine Herzdämpfungsfigur, die nach unserer Meinung mehr oder weniger der Wirklichkeit entspricht. Wir erhalten das Bild der sogenannten relativen Herzdämpfung, die uns durch



ihre Flächenmasse die Herzmasse angibt. Wir drücken also durch eine Fläche, durch eine flächenhafte Figur die Dimensionen eines Körpers aus. Bei näherer Betrachtung der orthodiagraphischen Untersuchung wird man bald einsehen, dass dieser unbestreitbare Mangel der üblichen physikalischen Untersuchungsmethoden auch von der Orthodiagraphie übernommen wurde, denn das parallele Bündel der von der orthodiagraphischen Methode verwendeten Zentralstrahlen zeichnet sukzessive die Herzkonturen; das durch die gewöhnliche sagittale Projektion gewonnene Bild bietet uns wiederum die Herzmasse in einer einzigen Ebene dar.

Wenn wir in dieser Weise untersuchen und in dieser Weise Schlüsse ziehen, machen wir nach meiner Ueberzeugung sicher mehr Fehler, als es auf den ersten Blick den Anschein hat. Wir akzeptieren einfach die nach der heutigen Untersuchungsmethode gewonnene Flächenfigur, sprechen von einer Dilatation des Herzens, unterscheiden eine Dilatation des rechten und des linken Herzens und zwar nicht selten nur auf Grund des durch Perkussion gewonnenen Befundes. Selbst wenn wir uns erst aus den übrigen Symptomen, aus dem ganzen klinischen Verlaufe ein Endurteil über den Herzbefund bilden, ziehen wir die eigentliche Lage des Herzens überhaupt nicht in Betracht, als ob wir voraussehen würden, dass die Lage des Herzens unter allen Umständen unverändert bleibt. Und doch kann die Lage des Herzens für seine Flächenfigur, für seine Flächenprojektion nach meiner Ueberzeugung nicht gleichgültig sein. Es genügt, auf die mannigfachen Klappenfehler und auf die verschiedenen pathologischen Zustände des Herzens hinzuweisen, bei denen es uns sicher in erster Reihe auf die Erkennung der wirklichen Herzdimensionen ankommt. Es dürfte unerlässlich sein, sich speziell für unsere Deduktionen und orthodiagraphischen Untersuchungen dessen bewusst zu sein, dass die Herzlage nicht konstant ist; wir müssen wissen, dass sich die Herzlage ebenso in verschiedener Weise ändert, wie sich die Dimensionen der einzelnen Herzabschnitte bei bestimmten Herzfehlern ändern. Wir werden finden, dass auch bei der Veränderung der Herzlage eine bestimmte Regelmässigkeit zu konstatieren ist; bestimmte Veränderungen in den Herzdimensionen sind regelmässig mit einer bestimmten Veränderung der Herzlage verbunden.

Betrachten wir ein unkompliziertes Vitium des linken arteriellen Ostiums, z. B. die Insuffizienz der Aorta. Wir wissen, und zwar am verlässlichsten aus der pathologischen Anatomie, dass das hypertrophische bzw. erweiterte linke Herz mit seiner ganzen Wand der vorderen Thoraxwand anliegt. Wenn wir durch welche Perkussion immer ein Flächenschema der Herzdämpfung gewinnen, können wir z. B. in der Horizontalen einen bestimmten grössten Herzdurchmesser finden, oder besser gesagt: die Herzlage ist bei Krankheiten des linken arteriellen Ostiums eine solche, dass der grösste horizontale Durchmesser des Flächenschemas annähernd den grössten Herzmassen entspricht.



Aber die Verhältnisse ändern sich sofort, wenn wir es mit einem Vitium des linken venösen Ostiums zu tun haben. Hier wissen wir nicht nur, dass die Hypertrophie bzw. Dilatation andere Herzabschnitte betrifft, sondern wir wissen auch, dass die Vergrösserung der rechten Kammer die Lage des Herzens im Brustkorb wesentlich alteriert und dies in umso höherem Grade, je vorgeschrittener das Vitium ist, je stärker die Hypertrophie bzw. Dilatation der rechten Kammer ist.

Wir wissen heute nicht bloss aus der physikalischen Untersuchung, speziell der Auskultation, sondern auch aus pathologisch-anatomischen Befunden, dass die hypertrophierende rechte Kammer die linke Kammer von der vorderen Brustwand abdrängt, dass sich das Herz mit zunehmender Dilatation seiner rechten Kammer dreht und sich mit seiner linken Kammer der hinteren Brustwand nähert.

Es ist nun klar, dass wir durch ein Flächenschema, welches wir z. B. durch eine noch so sorgfältige Perkussion gewonnen haben, keine der Wirklichkeit entsprechenden Masse gewinnen können, sicher nicht Masse, die wenigstens analog wären wie z. B. in dem Falle von reiner Hypertrophie der linken Kammer. Messen wir z. B. in der Horizontalen die grössten Dimensionen des gewonnenen Flächenschemas, so messen wir damit das Herz in der Frontalebene nicht in derselben Lage wie bei den Fehlern des linken arteriellen Ostiums; hier entspricht der grösste Durchmesser des gewonnenen Flächenschemas nicht den grössten Dimensionen des Herzens wie bei den nicht kombinierten Aortenfehlern, kurz, wir messen mit dem grössten horizontalen Durchmesser des Flächenschemas nicht in beiden Gruppen von Klappenfehlern immer dasselbe. Daraus ergibt sich der unabweisbare Schluss: die Lage des Herzens ist bei Fehlern des linken venösen Ostiums eine solche, dass der grösste horizontale Durchmesser des Flächenschemas nicht dem grössten Durchmesser des Herzens entspricht. Wir erhalten bei den Vitien des linken venösen Ostiums nur die Projektion der Herzfigur auf die vordere Brustwand; die Dimensionen der Flächenfigur entsprechen den Herzdimensionen in der Frontalebene, aber nicht den wirklichen grössten Herzmassen.

Es lässt sich nicht leugnen, dass auch die Orthodiagraphie unter dem eben besprochenen Mangel leidet. Auch das parallele Strahlenbündel des Orthodiagraphen verzeichnet nur Konturpunkte, nur die Herzränder, und das Resultat ist wiederum eine Flächenfigur, die wir zur Messung des Herzens benutzen. Und doch ist es unzweifelhaft, dass die Lage des Herzens im Thorax für die Projektionsfigur von grosser Bedeutung ist; kann doch das Resultat nicht das gleiche sein, wenn sich die Lage des Herzens ändert. Darüber kann wohl kein Zweifel bestehen. „Die .... linearen Abmessungen des Orthodiagramms decken sich nur unter der Voraussetzung mit den bezüglichen Abmessungen des Herzens selbst, dass die letzteren in Parallelstellung zum Schirm sich befinden", lesen wir in der Methodik der Orthodiagraphie von Moritz.



Nicht ohne Grund weist Moritz darauf hin, wie sorgfältig die Untersuchung der Herzspitze vorgenommen werden muss, wenn das Orthodiagramm einen Wert haben soll.

Nur einen Vorteil besitzt der Orthodiagraph: er bietet uns die Möglichkeit, die Tiefe und damit vielleicht auch die Lagerung des Herzens in der Brusthöhle zu beurteilen. Das Schema, das man durch sagittale Projektion erhält, kann durch ein Orthodiagramm ergänzt werden, das durch Projektion in einer anderen Richtung gewonnen wird; auf diese Weise können Masse ergänzt werden, die bei sagittaler Projektion nicht gewonnen werden konnten; auf diese Weise können wir uns über die Lage des Herzens bzw. über die Aenderung der Lage orientieren, über die uns das ursprüngliche Orthodiagramm nicht viel sagen konnte.

Nachdem man bei den verschiedenen Klappenfehlern verschiedene Orthodiagramme kennen gelernt hatte, die vielfach typisch sind für ein bestimmtes Klappenvitium, nachdem sich die Autoren überzeugt hatten, dass sich die Herzmasse im Verlaufe einer Krankheit (Diphtherie) oder auch unter anderen Umständen, sei es im positiven oder im negativen Sinne, ändern, wurde die Frage aufgeworfen, in welcher Weise sich das Orthodiagramm eines bestimmten Klappenfehlers bei Darreichung der Digitalis ändert, die Frage, ob mit dem Orthodiagramm eine Kontrolle der Digitaliswirkung bei der Therapie der einzelnen Klappenfehler möglich sei.

Unsere üblichen Untersuchungsmethoden — ich meine die Perkussion — geben uns auf die Frage, ob die Herzdimensionen während einer Digitalistherapie irgendwelche Veränderungen erfahren, keine befriedigende Antwort; auch die Literatur sagt uns nicht viel darüber, ob sich unter der Digitalisbehandlung die Masse wenigstens bestimmter Herzabschnitte bei bestimmten Klappenfehlern ändern, ja wir wissen nicht einmal soviel, ob sich die nach Digitalisverabreichung eintretende subjektive Erleichterung auch durch eine Veränderung bestimmter Herzabschnitte verrät. Diese Frage findet durch die Perkussion keine genügende Beantwortung, obwohl wir, z. B. durch die Auskultation, wohl wissen, dass der Auskultationsbefund im Verlaufe der Herzaffektion sehr häufig eine deutliche Veränderung erleidet und zwar nicht allein durch eine Veränderung der auskultatorischen Phänomene, z. B. durch einen deutlicheren Befund; es ist uns nichts Neues, dass im Verlaufe eines Herzfehlers, sagen wir z. B. einer Mitralinsuffizienz, ein sicheres systolisches Geräusch einem reinen, begrenzten Ton Platz macht und eventuell auch umgekehrt, mögen wir den Kranken in welcher Lage immer untersuchen. Und doch ist gewiss die Vermutung berechtigt, dass die erwähnte Regulierung noch auf eine andere Weise, z. B. durch die Herzdimensionen, offenkundig werden müsste.

Ueber den Einfluss der Digitalis auf den orthodiagraphischen Befund



findet sich, wie bereits erwähnt, eine Bemerkung von Moritz. De la Camp widmet in seiner experimentellen Studie der durch den Orthodiagraphen kontrollierten Digitaliswirkung einige Zeilen; er spricht von schweren Klappenfehlern, die nach der Behandlung eine Verkleinerung des Durchmessers um $^1/_4$—$2^1/_2$ cm aufwiesen, macht auf eine Reihe von Einzelheiten aufmerksam, die die Erklärung des Orthodiagramms erschweren können (z. B. eine perikardiale Transsudation) und schliesst folgendermassen: „Dass sich bei Herzkranken unter Umständen hochgradige Dilatationen entwickeln können, die dann ein schwerstes Krankheitsbild hervorrufen, davon sind wir längst klinisch überzeugt; wieweit und inwiefern dieselben sich bessern und in welch neue Stadien sie die Arbeit des Herzmuskels bringen, darüber sind wir weniger, zum Teil gar nicht orientiert. — Handelt es sich nun nicht um so schwere Fälle, wie die drei oben mitgeteilten, so können wir jedenfalls orthodiagraphisch meist keine Grössenveränderungen nachweisen."

Dies sind etwa die bisherigen Erfahrungen, die man mit dem Orthodiagraphen über die durch Digitalis verursachten Veränderungen gemacht hat. Diese bis nun gewiss sehr spärlichen Erfahrungen veranlassten mich, die Frage folgendermassen zu formulieren: Wie ändern sich die durch das orthodiagraphische Flächenbild konstatierten Herzmasse während der Digitalisdarreichung? Wie verhalten sich die Affektionen der einzelnen Ostien bezüglich der orthodiagraphischen Befunde und der Flächendimensionen unter der Einwirkung der Digitalis?

Ich gehe nun zu den eigenen Erfahrungen über, die ich dank der besonderen Liebenswürdigkeit und Erlaubnis meines Chefs, des Herrn Prof. Hnátek, in dem von ihm geleiteten Institute sammeln konnte; in einigen Einzelheiten, die am poliklinischen Material seltener zur Beobachtung gelangen, wurden meine Erfahrungen durch Fälle ergänzt, die mir vom Herrn Primarius Dr. Semerád in seiner internen Abteilung im Weinberger Krankenhaus zugewiesen wurden, wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin.

Ich arbeitete mit dem nach Groedel modifizierten Orthodiagraphen. Der Kranke wurde entweder in stehender oder in liegender, fixierter Position untersucht. Dem Gewichte und der Grösse des Patienten, seinen Thoraxverhältnissen usw. wurde erst in zweiter Linie Beachtung geschenkt; nur die Herzdimensionen als solche wurden beachtet und graphisch veranschaulicht. Der Kranke wurde zuerst vor der Darreichung der Digitalis orthodiagraphiert; hierauf wurde ihm die Digitalis in Pulverform in Dosen zu 0,1 g dreimal täglich ordiniert. Der Kranke hütete das Bett; in verschiedenen Stadien der Behandlung wurde der Kranke, wie die Protokolle zeigen, orthodiagraphiert. Die Lage des Kranken wurde insofern beachtet, als derselbe Fall stets in derselbenLage orthodiagraphiert wurde: es handelte sich uns einzig und allein nur um die erreichbaren absoluten



Herzmasse und um ihre Veränderungen während der Digitalistherapie und um nichts anderes.

Doch war es nicht möglich, alle Herzfehler der Reihe nach orthodiagraphisch zu untersuchen, da uns der verschiedene Verlauf der Herzkrankheiten, ihr ungleiches Verhalten gegenüber der Digitalis und die ungleiche Wirkung der Digitalis überhaupt wohl bekannt sind. Es dürfte ein Hinweis auf die mannigfachen Erfahrungen über die Digitaliswirkung bei den verschiedenen Herzfehlern genügen; sind doch in diesen Erfahrungen eigentlich die Indikationen und Kontraindikationen der Digitalisdarreichung enthalten. Es war daher die Einwendung begründet, dass die ungleiche Digitaliswirkung bei den einzelnen Herzkrankheiten auch in den orthodiagraphischen Befunden zum Ausdruck kommen würde. Man musste daher bei der orthodiagraphischen Untersuchung, bei der Prüfung der Digitaliswirkung mit dem Orthodiagraphen im voraus wissen, bei wem, bei welchem Klappenfehler die Digitalis zur Anwendung kam. Daher wurden die Gruppen nach den einzelnen Herzfehlern eingeteilt, um die Erfahrungen, die die Klinik über die Digitalisanwendung bei einer bestimmten Gruppe von Herzfehlern bereits besitzt, besser ausnützen zu können. Ich werde daher meine orthodiagraphischen Beobachtungen nach den einzelnen Klappenfehlern einteilen. Aber es muss zugegeben werden, dass nicht einmal eine solche Einteilung unseren klinischen Erfahrungen voll entspricht: wissen wir doch, dass nicht einmal im Verlaufe ein und desselben Herzfehlers die Indikationen für die Digitalisanwendung immer dieselben sind; wir können im Verlaufe ein und desselben Herzfehlers z. B. einer Stenose des linken venösen Ostiums nicht immer zur Digitalis greifen, um dem Kranken zu helfen; die Digitalis ist nicht immer direkt indiziert und daher wird man bei der orthodiagraphischen Untersuchung verschiedene Phasen des Herzfehlers ebenso unterscheiden müssen wie für die Indikationsstellung der Digitalisverordnung; der Wert unserer Erfahrungen und der orthodiagraphischen Resultate wird durch diese Sichtung des Materials erhöht.

Schliesslich werden wir Gewicht darauf legen, ob unseren Patienten die Digitalis zum erstenmal gereicht wurde oder ob sie bereits früher Digitalis oder eventuell ein anderes Herztonikum genommen haben; es steht fest, dass unsere klinischen Erfahrungen einen Unterschied der Digitaliswirkung auch in dieser Hinsicht aufweisen. Wir wissen, dass die Reaktion des Herzens nicht immer die gleiche ist und im Verlaufe eines Vitiums nicht immer vom Anfang an die gleiche bleibt, und daher scheint mir eine Sonderung unserer Fälle auch nach dieser Seite hin für unsere orthodiagraphische Beobachtung unerlässlich zu sein.

Dies ist der Plan, den ich meinen Beobachtungen zugrunde gelegt habe; derselbe wurde durch die bisherigen orthodiagraphischen Erfahrungen wenigstens in dem einen Punkte begünstigt, dass die Orthodiagraphie bereits die verschiedene Form der Herzfigur bei den einzelnen Herzfehlern

berücksichtigt hat, wie aus der literarischen Uebersicht hervorgeht und noch besser aus den Figuren der einzelnen Herzkrankheiten ersichtlich ist.

Es dürfte nicht notwendig sein, alle Fälle vorzuführen, die wiederholt orthodiagraphisch untersucht wurden; sondern es wird genügen, wenn ich Proben jener Erfahrungen anführe, die für die Schlussfolgerungen ausschlaggebend wurden.

I. Insufficientia mitralis.

V. (Weinberger Krankenhaus). Weiss nicht, was sie bis jetzt eingenommen hat; soweit sich eruieren lässt, hat sie noch kein Kardiotonikum genommen.

Bei der orthodiagraphisehen Untersuchung ist der Unterschied der Pulsationen an den linken Herzkonturen besonders ausgeprägt und deutlich sichtbar.

Am 28. 11. wurde gemessen: Mr 60, Ml 99, L 139, Qu 77, Qo 45.

Bettruhe. Bekommt täglich 0,3 g Pulvis foliorum digitalis purpureae.

4. 12. Subjektive Besserung. Reines, systolisches Geräusch an der Herzspitze. Orthodiagraphische Masse: Mr 60, Ml 97, L 136, Qu 70, Qo 41.

Dieser Fall ist das Beispiel einer nicht kombinierten, nicht vorgeschrittenen Mitralinsuffizienz, bei der ein Kardiotonikum nicht wesentlich in Betracht kam, und zwar schon aus dem Grunde nicht, weil der Fall klinisch ein Kardiotonikum, speziell das Digitalispulver sicher nicht erforderte.

Das Resultat, zu dem wir mit der orthodiagraphischen Untersuchung bei dieser Gruppe gelangen, beweist zahlenmässig, dass die Veränderungen der Dimensionen, die bei der orthodiagraphischen Figur gewöhnlich in Betracht kommen, nicht deutlich ausgesprochen sind. Nur die Dimensionen, welche die Breite der Herzfigur angeben — Qu und Qo —, sind deutlich verkleinert, wobei die stärkere Verkleinerung auf den unteren, dem rechten Herzen entsprechenden Teil, die geringere auf den oberen, dem linken Herzen entsprechenden Teil entfällt. Dagegen weist der Längsdurchmesser L nur eine geringe Abnahme nach der Digitalisdarreichung auf; auch der längste Durchmesser des linken Herzens, Ml, ist kaum merklich verkleinert; Mr ist unverändert geblieben.

II. Stenosis ostii venosi sinistri. Insufficientia mitralis.

1. J. (Weinberger Krankenhaus). Ausgesprochenes präsystolisches Frémissement. Systolisches und präsystolisches Geräusch an der Herzspitze. Arhythmie.

11. 7. Messung mit dem Orthodiagraphen: Mr 41, Ml 92, L 136, Qu 60, Qo 61. Man verordnete Pulvis foliorum digitalis purpureae in der üblichen Dosis und Bettruhe.

17. 7. Der objektive Befund mit etwas Arhythmie besteht fort. Ausgesprochenes präsystolisches Frémissement. Der Orthodiagraph gibt an: Mr 38, Ml 97, L 136, Qu 63, Qo 61.

Der folgende Fall stellt eine Stenose des linken venösen Ostiums in einem vorgeschritteneren Stadium dar.

2. H., Prot.-Nr. 2498. Kommt in die Ambulanz mit der Beschwerde über Schmerzen in der Lebergegend. Hat angeblich nie Digitalis genommen.

18. 9. Messung mit dem Orthodiagraphen: Mr 65, Ml 63, L 136, Qu 59, Qo 50. Man verordnete Digitalis in der üblichen Dosis.



21. 9. Tastbares präsystolisches Frémissement; systolisches und präsystolisches Geräusch an der Herzspitze. Subjektiv bedeutende Erleichterung. Orthodiagraphische Masse an diesem Tage: Mr 46, Ml 63, L 117, Qu 59, Qo 34.

1. 10. Nahm dauernd Digitalis, nunmehr in Dosen von 0,2 pro die. Herztätigkeit vollkommen rhythmisch, präsystolisches Frémissement tastbar. Orthodiagraphische Masse: Mr 43, Ml 75, L 116, Qu 64, Qo 43.

Ein Beispiel eines noch mehr vorgeschrittenen Stadiums von Stenose des linken venösen Ostiums ist der folgende Fall:

3. Ch., Prot.-Nr. 1957. 14jähriger Knabe.

16. 6. Kommt mit der Beschwerde über Husten und erschwertes Atmen. Hat bis jetzt keine Kardiotonika genommen. Objektiv: Das Herz überragt die Mamillarlinie um 3 Querfinger. Präsystolisches Frémissement, präsystolisches und systolisches Geräusch. Orthodiagraphische Masse: Mr 48, Ml 100, L 156, Qu 51, Qo 40.

Man verordnete Bettruhe und 0,7 Pulvis foliorum digitalis purpureae in 10 Pulvern, davon 3 täglich zu nehmen.

17. 6. Nahm ohne Unterbrechung ein; subjektiv bedeutende Erleichterung. Orthodiagraphische Masse: Mr 38, Ml 91, L 134, Qu 59, Qo 47.

24. 6. Nahm bis zum heutigen Tage ein; ist subjektiv beschwerdefrei. Wurde mit der Ordination von Tinctura Digitalis entlassen. An diesem Tage wurden folgende Masse aufgenommen: Mr 39, Ml 92, L 125, Qu 59, Qo 48.

Am 16. 10. kehrt er in die Ordination mit der Klage über Verschlimmerung und starken Husten zurück. Objektiv: Ausgesprochene Zyanose der Lippen, deutliches präsystolisches Frémissement, Arhythmie; präsystolisches und systolisches Geräusch, diastolischer Ton. An diesem Tage gibt der Orthodiagraph folgende Masse an: Mr 50, Ml 90, L 127, Qu 61, Qo 51. Man verordnete Pulvis foliorum digitalis purpureae 0,5:10, 3 Pulver täglich.

20. 8. Subjektive Besserung. Orthodiagraphische Masse: Mr 47, Ml 96, L 128, Qu 58, Qo 51.

Wir wollen nun an der Hand dieser Repräsentanten der einzelnen Phasen oder Stadien der Stenose des linken venösen Ostiums mit Insuffizienz der Mitralklappe die Differenzen in den Massen des Orthodiagramms analysieren, die durch die Verabreichung des Digitalispulvers hervorgerufen werden.

Der erste, nicht sehr vorgeschrittene Fall wies folgende Unterschiede auf: Mr war um 3 mm kleiner, Ml war entschieden vergrössert (5 mm), der Längsdurchmesser blieb unverändert. Die Breite der Herzfigur differierte + um 3 mm, und zwar nur im unteren Anteil (Qu), während der obere Anteil unverändert blieb.

Die Erklärung der Vergrösserung bestimmter Durchmesser behalte ich mir für später vor; hier will ich nur wiederholen, dass die Verkleinerung, mag sie auch nur unbedeutend sein, das rechte Herz betraf; die Differenz betrug 3 mm.

Betrachten wir nun den zweiten Fall, der entschieden vorgeschrittener war. Hier finden wir folgende Masse: Mr erfuhr bei der ersten, während der Digitalistherapie vorgenommenen Messung eine Verkürzung um 19 mm, Ml blieb unverändert, der Längsdurchmesser wurde um 19 mm kürzer; auch die Herzbreite wurde im ganzen um 16 mm kleiner, die auf die

obere Partie (Qo) entfallen, während die untere Partie (Qu) unverändert blieb.

Die zweite während der Digitalistherapie vorgenommene Untersuchung dieses Patienten ergab: Mr ist um weitere 3 mm kleiner, Ml um 12 mm grösser, L um 1 mm kleiner; die Herzbreite ist vergrössert, und zwar im unteren Anteil um 5 mm, im oberen Anteil um 9 mm.

Wir konstatieren demnach im Verlaufe der Digitalistherapie eine bedeutende Verkleinerung (um 22 mm) des Mr; auch der Längsdurchmesser ist ziemlich verkleinert; die Herzbreite weist zum Schluss eine Verkleinerung (von 2 mm) auf, die vorwiegend auf den oberen Anteil (Qo) entfällt.

Schliesslich wurde ein Jüngling mit vorgeschrittener Stenose des linken venösen Ostiums, kombiniert mit Insuffizienz der Mitralklappe, vorgeführt.

Die erste, im Verlauf der Digitalistherapie vorgenommene orthodiagraphische Untersuchung ergab folgende Differenzen: Mr war um 10 mm, Ml um 9 mm, L um 22 mm verkleinert, die Herzbreite hatte im unteren Abschnitt um 8, im oberen Abschnitt um 7 mm zugenommen; bei der zweiten Untersuchung war Mr um 1 mm, Ml ebenfalls um 1 mm vergrössert, L um weitere 9 mm verkleinert, die Herzbreite war fast gleich geblieben (— 1 mm).

Auch hier wurde eine Verkleinerung des rechten Querdurchmessers konstatiert, und auch der Längsdurchmesser erfuhr eine ausgiebige Verkürzung.

Nach einer mehrmonatigen Euphorie kehrte der Jüngling mit einer neuerlichen Verschlimmerung in unsere Ordination zurück.

Die Aufnahme der Masse vor der Digitalisdarreichung ergab eine sichere Vergrösserung fast aller Durchmesser; diese Vergrösserung war so bedeutend, dass sie ein sicheres Plus selbst gegen die allerersten, beim ersten Erscheinen des Jünglings in unserer Ordination aufgenommenen Masse ergab.

Wir gaben ihm die klinisch indizierte Digitalis, und das Orthodiagramm gab im Verlaufe dieser Therapie folgende Masse an: Mr war um 3 mm kleiner, Ml um 6 mm grösser, L um 1 mm grösser, Qu um 3 mm kleiner geworden, Qo war unverändert geblieben.

Auch jetzt ist der rechte horizontale Durchmesser kleiner, aber es kann uns nicht entgehen, dass die Verkleinerung bei der neuen Attacke, bei der neuerlichen Digitalisdarreichung viel geringer ist als nach der ersten Digitalisdarreichung. Die Unterschiede sind zu auffallend, als dass sie übersehen werden könnten.

Wenn wir nun die beiden bis jetzt angeführten Gruppen überblicken, kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die durch Veränderung der verschiedenen Durchmesser sich dokumentierende Wirkung der Digitalis bei den kombinierten Vitien der zweiten Gruppe deutlicher und

auffallender hervortritt. Hierbei lasse ich Unterschiede, die nur ein- oder zweimal konstatiert wurden, und jene Unterschiede, bei denen die wenn auch noch so geringe Möglichkeit eines Fehlers zugegeben werden muss, ausser Betracht und berücksichtige nur solche Unterschiede, die nicht nur auffallend, sondern vor allem konstant sind.

Bei allen Vitien, die in die zweite Gruppe eingereiht wurden, wurde regelmässig konstatiert, dass der rechte Querdurchmesser Mr durch die Digitalis um eine grössere Anzahl von Millimetern (— 19) verkleinert wurde. Diese Verkleinerung war um so deutlicher, je vorgeschrittener das Vitium und je jünger der Patient war. Wir wissen es aus der schematischen Figur sehr wohl, dass es die Masse des rechten Herzens sind, die in dieser Gruppe von Klappenfehlern unter der Digitalistherapie eine so wesentliche Verkleinerung erfahren haben.

Die Verkleinerung des erwähnten Durchmessers (Mr) war besonders dann auffallend, wenn das Digitalispulver zum ersten Male gereicht wurde; wenigstens zeigte sich bei jenen Fällen, bei denen wir den Angaben der Kranken, dass sie noch nie Digitalis genommen hatten, Glauben schenken durften, die Wirkung der Digitalis an den Konturen des Orthodiagramms am deutlichsten.

Aber selbst wenn wir uns nicht auf diese Angaben stützen wollen — handelt es sich doch häufig nur um die Aussage des Kranken allein, dass er noch keine Digitalis bekommen habe —, können wir uns von der Richtigkeit unserer Behauptung in dem dritten der angeführten Fälle überzeugen. Hier wurde Digitalis (angeblich) zum ersten Male gereicht; aber wir lernten hier auch die Wirkung der später, bei eingetretener Verschlimmerung der Krankheit gereichten Digitalis kennen. Hier überzeugten wir uns durch Ziffern, dass der Durchmesser Mr sich auch bei der späteren Methode, bei der wiederholten Darreichung der Digitalis zwar verkleinert, aber die Verkleinerung ist sicher und auffallend geringer als bei der erstmaligen Darreichung der Digitalis. Sicherlich belehrt unser Fall am besten über den Unterschied, der zwischen der erstmaligen und der wiederholten Digitalisdarreichung im Beginne und im Verlaufe einer mit Insuffizienz der Mitralklappe kombinierten Stenose des linken venösen Ostiums besteht.

Auch die übrigen Masse erfuhren durch Digitalisdarreichung eine Veränderung, aber ebenfalls nur dann, oder vielleicht besser gesagt, besonders dann, wenn es sich um vorgeschrittenere Vitien handelte. So z. B. hat sich der Längsdurchmesser des Herzens L ziemlich ausgiebig verkleinert.

Dagegen waren die Veränderungen der Herzbreite nicht gross und auch nicht einmal konstant, ja, es wurden sogar meist Masse verzeichnet, die eine Zunahme der Herzdimensionen bedeuteten.

Ich komme später auf diese Tatsache noch zurück, möchte aber an dieser Stelle noch ergänzend hervorheben, dass der linke horizontale



Durchmesser des Herzens eine regelmässige, deutliche Zunahme in Millimetern in der orthodiagraphischen Figur aufwies, eine Zunahme, die infolge der Wiederholung des Befundes die Möglichkeit eines Irrtums ausschloss. Auch diese Zunahme erfordert wegen ihres regelmässigen Befundes eine Erklärung. Ich komme auf dieselbe noch zurück.

III. Insufficientia aortae. Stenosis ostii venosi sinistri.

1. S., Prot.-Nr. 2412. Kommt mit der Klage über Gelenkanschwellungen; hatte nie Atemnot und nahm angeblich noch niemals Digitalispulver. — Objektiv: Das Herz überragt ein wenig die Mamillarlinie. Deutliches präsystolisches Frémissement. Präsystolisches und systolisches Geräusch an der Herzspitze. Ueber der Aorta ein streng diastolisches Geräusch. Vor der Darreichung des Digitalispulvers in gewöhnlicher Dosis wurde die Pat. orthodiagraphiert. Es wurden folgende Masse aufgenommen: Mr 38, Ml 74, L 128, Qu 58, Qo 51.

26. 7. Hat Digitalis genommen. Das präsystolische Frémissement ist noch tastbar. Lautes, streng diastolisches Geräusch über der Aorta. Das an demselben Tage aufgenommene orthodiagraphische Bild ergab folgende Masse: Mr 32, Ml 79, L 124, Qu 57, Qo 51.

Vorgeschrittener war der folgende Fall:

2. B. (Weinberger Krankenhaus). Hat angeblich noch keine Kardiotonika genommen. Präsystolisches Frémissement zeitweise angedeutet. Unregelmässige Herzaktion. An der Herzspitze ein präsystolisches und ein systolisches Geräusch, über der Aorta ein systolisches und ein angedeutetes diastolisches Geräusch.

28. 11. Masse des Orthodiagramms: Mr 76, Ml 91, L 158, Qu 66, Qu 54.

Wir verordneten Digitalispulver in der üblichen Dosis und Bettruhe.

4. 12. Hat ohne Unterbrechung eingenommen. Fühlt sich wohl. Die Herzaktion ist nur wenig unregelmässig; präsystolisches und systolisches Geräusch an der Herzspitze; über der Aorta ein deutliches diastolisches Geräusch. Masse des Orthodiagramms: Mr 64, Ml 98, L 162, Qu 70, Qo 48.

Wie bei der zweiten Gruppe will ich auch hier einen Fall anführen, der zu den vorgeschrittensten gehörte, und der im Verlaufe seiner Krankheit bei subjektiven Verschlimmerungen wiederholt orthodiagraphiert wurde.

3. H. Bei der Orthodiagraphie am 11. 7. wurden folgende Masse aufgenommen: Mr 68, Ml 103, L 160, Qu 64, Qo 65 und am 19. 7. nach dem Gebrauch von Digitalis: Mr 55, Ml 110, L 163, Qu 59, Qo 58.

Nach mehreren Monaten wurde die Kranke abermals zum Orthodiagraphieren eingeladen. Sie gibt an, sie habe sich nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhause nach dem Gebrauch des verordneten Digitalispulvers wohler befunden; dann aber habe sich ihr Zustand wieder verschlechtert, so dass sie sich neuerdings in die Pflege des Weinberger Krankenhauses (Primarius Dr. Semerád) begab. Hier nahm sie im ganzen 9 Flaschen des Digitalisinfuses.

20. 11. Nimmt seit 3 Wochen nicht mehr ein. Objektiv: Das Herz reicht bis zur vorderen Axillarlinie. Unregelmässige Herzaktion. Zeitweise deutlich tastbares präsystolisches Frémissement. An der Herzspitze ein präsystolisches und systolisches Geräusch. An demselben Tage wurden folgende Masse aufgenommen: Mr 72, Ml 106, L 171, Qu 65, Qo 61.

Wir verordneten die übliche Dosis Digitalispulver und Bettruhe.

27. 11. Subjektive Besserung; das Herzklopfen ist geringer. Objektiv: Arhythmie angedeutet, verschwindet nach einer Weile. Tastbares präsystolisches Frémisse-



ment. Ueber der Herzspitze ein präsystolisches und ein systolisches Geräusch, über der Aorta ein sicheres diastolisches Geräusch. Untersucht man nach einer längeren Ruhepause, nach der orthodiagraphischen Untersuchung, so ist das Frémissement an der Spitze nicht zu tasten, und an der Herzspitze besteht nur ein systolisches Geräusch. Bei Bewegungen stellen sich das präsystolische Frémissement und das präsystolische Geräusch wieder ein. Orthodiagraphische Masse: Mr 68, Ml 103, L 153, Qu 65, Qo 56.

4. 12. Hat nichts eingenommen. Objektiv leichte Arhythmie; zeitweise angedeutetes präsystolisches Frémissement. An der Herzspitze zeitweise ein präsystolisches und ein systolisches Geräusch, manchmal nur ein systolisches Geräusch; dafür hört man ein lautes diastolisches Geräusch über der Aorta und der unteren Brustbeinpartie. Orthodiagraphisches Resultat: Mr 66, Ml 107, L 159, Qu 69, Qo 61.

9. 12. Hat wiederum Digitalispulver genommen. Befindet sich subjektiv wohl. Bei der Untersuchung fühlt man vielleicht nur anfangs ein angedeutetes präsystolisches Frémissement, das aber später nicht zu tasten ist; leichte Arhythmie. Ueber der Herzspitze ein systolisches Geräusch, zeitweise ein gespaltener diastolischer Ton, über der Aorta ein lautes diastolisches Geräusch. Orthodiagraphische Masse: Mr 60, Ml 110, L 165, Qu 61, Qo 62.

Betrachten wir nun wiederum die einzelnen Gruppen, deren Repräsentanten angeführt wurden.

Im ersten Falle ist der rechte horizontale Durchmesser um 6 mm kleiner; in analoger Weise ist der Längsdurchmesser verkleinert; der linke horizontale Durchmesser (Ml) weist eine Vergrösserung auf, die Herzbreite bleibt ziemlich unverändert.

Im zweiten Falle ist Mr um 12 mm kleiner; verkleinert ist auch die Breite im oberen Anteil um 6 mm (Qo); in den übrigen Durchmessern ist eine Vergrösserung verzeichnet, die im linken horizontalen Durchmesser (Ml) 7 mm beträgt.

Am vorgeschrittensten ist der Fall der dritten Gruppe; er ist ein Beispiel jener Fälle, welche infolge einer Verschlimmerung der Krankheit nach vorangegangener längerer oder kürzerer Euphorie neuerdings der Behandlung und daher auch einer neuerlichen Untersuchung und orthodiagraphischen Messung zugeführt wurden.

Nach der erstmaligen Darreichung des Digitalispulvers wurde eine Abnahme des rechten horizontalen Durchmessers um 13 mm und der Herzbreite im unteren Abschnitt (Qu) um 5 mm, im oberen Abschnitt um 7 mm verzeichnet. Der linke horizontale Durchmesser war nach dem Digitalispulver grösser (Ml + 7 mm), und auch der Längsdurchmesser des Herzens wies eine Vergrösserung auf.

Als die Kranke nach einer mehrmonatigen Euphorie in verschlechtertem Zustand neuerdings orthodiagraphiert wurde, machten wir folgende Erfahrungen: der rechte horizontale Durchmesser verkleinerte sich um 4 mm, die Herzbreite im oberen Abschnitt um 5 mm; deutlich verkleinert war der Längsdurchmesser (— 18 mm); der linke horizontale Durchmesser war um 3 mm kleiner.

Während der weiteren Beobachtung, als die Kranke keine Digitalis nahm, verkleinerte sich Mr um 2 mm; die übrigen Durchmesser wiesen

eine Zunahme um etwa 6 mm auf. Die neuerliche Darreichung des Digitalispulvers verkleinerte den rechten horizontalen Durchmesser um weitere 6 mm; die Herzbreite des unteren Abschnittes war analog verändert (— 7 mm); die übrigen Masse wiesen eine Vergrösserung auf (Ml + 3 mm, L + 6 mm).

Der Leser hat gewiss bemerkt, dass die eben besprochene Gruppe Fälle enthält, die mehr oder minder mit jenen identisch sind, auf welche Flint aufmerksam gemacht hat.

Ueberblicken wir nun erst einmal die einzelnen Gruppen; welche Veränderungen registriert der Orthodiagraph nach Einleitung der Digitalistherapie, wenn wir naturgemäss darauf Gewicht legen, dass die Veränderungen der Durchmesser mehr weniger konstant sind?

Am konstantesten und daher am wichtigsten sind wiederum die Veränderungen des rechten horizontalen Durchmessers: derselbe war stets kleiner; bei einer Reihe von Fällen war diese Verkleinerung nicht unbedeutend; verzeichneten wir doch einmal eine Differenz von —13 mm. Auch hier konnte nicht bestritten werden, dass die Verkürzung um so ausgiebiger war, je vorgeschrittener der Klappenfehler war; auch bei dieser Gruppe fiel der Umstand ins Gewicht, ob dem Kranken das Digitalispulver zum erstenmal oder nach einer neuerlichen Verschlimmerung der Krankheit gereicht wurde. Wenn die Digitalis bei einer neuerlichen Verschlimmerung des Herzzustandes gegeben wurde, verkleinerte sich zwar der rechte horizontale Durchmesser von neuem, aber die Verkleinerung war stets weniger ausgiebig, als wenn die Digitalis zum erstenmal gereicht wurde. Wir konnten uns wiederholt überzeugen, dass eine Verschlimmerung der Krankheit stets mit einer Vergrösserung des rechten horizontalen Durchmessers einherging. Wurde ein Fall nach der Attacke orthodiagraphiert, dann war Mr immer grösser als im ersten Orthodiagramm. Es muss zugegeben werden, dass die letzte, nach wiederholter Digitalisverabreichung erzielte Verkleinerung niemals eine so niedrige Zahl aufwies als jene nach der ersten Digitalistherapie. Nach einer jeden Attacke war während der Euphorie Mr stets grösser als während der durch die erstmalige Digitalisdarreichung erzielten Euphorie.

Ziemlich konstant war der Befund des Längsdurchmessers des Herzens, der bis auf geringe Bruchteile eine Verkürzung aufwies, die gewöhnlich einige Millimeter nicht überschritt. Auch die Herzbreite der oberen Partie war gewöhnlich kleiner. Nicht so konstant war der Befund der Breite des unteren Herzabschnittes; wohl wurde hier eine Verkleinerung, aber nicht selten auch eine Vergrösserung verzeichnet, ebenso wie auch die Masse für Qu nicht selten unverändert gefunden wurden.

Dagegen war eine Vergrösserung des linken horizontalen Durchmessers fast die Regel; fast konstant wurde Ml während der Digitalistherapie grösser, als er vor der Darreichung der Digitalis war. Nur muss



bemerkt werden, dass diese Vergrösserung fast niemals jene Zahl erreichte wie die Verkleinerung des rechten horizontalen Durchmessers.

Auf diese Erscheinung werde ich am Schlusse meiner Beobachtung um so eher zurückkommen müssen, als die Vergrösserung des linken horizontalen Durchmessers bereits zum zweitenmal konstatiert wurde. Wir wissen, dass die Beobachtung der früher beschriebenen Gruppe von Herzfehlern (Stenosis ostii venosi sinistri + Insuffizienz der Mitralklappe) zu einem analogen Resultate führte, wodurch die Einwendung, als könnte es sich um einen zufälligen Befund handeln, wohl auszuschliessen ist; diese Erfahrung muss nur dazu auffordern, dieser Erscheinung eine grössere Aufmerksamkeit zu widmen.

Wir wollen nun noch andere Gruppen von Herzfehlern beobachten.

IV. Insufficientia aortae, Insufficientia mitralis.

S. (Weinberger Krankenhaus). Nahm bei Eintritt der ersten Herzbeschwerden nach einem vor 12 Jahren durchgemachten Gelenkrheumatismus Strophanthus. Die Atembeschwerden wiederholten sich nach 2 Jahren. Ob er Digitalis genommen hat, ist ihm nicht bekannt. Seit längerer Zeit nimmt er keine Kardiotonika.

Bei der Auskultation hört man über der Herzspitze ein systolisches Geräusch und ein schwaches streng diastolisches Geräusch, das über der unteren Sternumpartie besonders laut ist, ferner über der Aorta ein systolisches und ein schwächeres diastolisches Geräusch. Die Insuffizienz der Mitralklappe wiegt vor.

20. 11. Orthodiagraphie: M 55, Ml 110, L 158, Qu 70, Qo 48. Bettruhe und Pulvis foliorum digitalis purp. 0,3 g täglich.

27. 11. Fühlt sich im allgemeinen wohler. Herzaktion ruhig. Orthodiagraphie: Mr 52, Ml 114, L 160, Qu 68, Qo 45.

Von den Fällen dieser Gruppe, die übrigens nicht gross ist, dürfte der mitgeteilte Fall genügen, um zu zeigen, dass die Unterschiede der orthodiagraphischen Masse vor und während der Digitalistherapie nicht besonders prägnant sind. Der rechte horizontale Durchmesser und die Herzbreite, und zwar diese in ihren beiden Partien, erfuhren eine im grossen ganzen unbedeutende Abnahme von 2—3 mm. Der linke horizontale Durchmesser und der Längsdurchmesser wurden eher grösser, eine Erscheinung, der wir bereits wiederholt begegneten. Aber im allgemeinen muss zugegeben werden, dass die Digitalis nicht so ausgesprochene Veränderungen herbeigeführt hat wie bei den früheren Beobachtungen, obwohl wir auch bei dieser Gruppe ziemlich vorgeschrittene Fälle zu verzeichnen haben.

Zum Schlusse erübrigt noch eine Gruppe von Vitien, welche Gegenstand der orthodiagraphischen Untersuchung waren, i. e. die reine, nicht kombinierte Insuffizienz der Semilunarklappen der Aorta.

V. Insufficientia aortae.

1. N., Prot.-Nr. 1890.

5. 6. Kommt wegen Atemnot. Objektiv: Die Herzdämpfung überschreitet die linke Mamillarlinie um 3 Querfinger. Lautes diastolisches Geräusch über der Aorta, das auch an der Herzspitze ziemlich deutlich zu hören ist.



10. 6. Ohne vorangehende Darreichung eines Kardiotonikums orthodiagraphiert: Mr 44, Ml 85, L 138, Qu 58, Qo 52. Nun wurde Digitalispulver in der üblichen Weise ordiniert.

19. 6. Orthodiagraphie: Mr 45, Ml 82, L 132, Qu 57, Qo 41.

Ich will aus der Gruppe der nicht kombinierten Insuffizienz der Semilunarklappen ein weiteres Beispiel anführen.

2. R. 17. 10. Orthodiagraphiert vor der Ordination des Digitalispulvers. Mr 58, Ml 102, L 157, Qu 58, Qo 57.

28. 10. Hat Pulvis foliorum Digitalis purp. genommen und wird neuerdings orthodiagraphiert. Mr 58, Ml 103, L 157, Qu 57, Qo 56.

Die Erfahrungen, die wir im Verlaufe der Digitalistherapie bei reiner Insuffizienz der Semilunarklappen der Aorta gesammelt haben, sind vollständig verschieden von jenen Erfahrungen, die wir von den übrigen Klappenfehlern besitzen. Wir können behaupten, dass der rechte horizontale Durchmesser, der fast regelmässig eine prägnante Verkleinerung erfuhr, unverändert bleibt; die Veränderungen, die, wenn auch nicht regelmässig, beobachtet wurden, betreffen den linken horizontalen Durchmesser, ferner den Längsdurchmesser und die Herzbreite im oberen Anteil; bei diesen Massen wurde im Verlaufe der Digitalistherapie eine Abnahme konstatiert.

Wir sehen, dass die Verkleinerung der Durchmesser, speziell einzelner, nur unbedeutend ist und uns zu Schlussfolgerungen um so weniger berechtigt, als die in Rede stehenden Veränderungen bei der Insuffizienz der Semilunarklappen der Aorta kein konstanter Befund waren. Ich habe daher als Beispiel einen Fall von vorgeschrittener Insuffizienz der halbmondförmigen Klappen angeführt, bei dem die Digitalistherapie nicht die minimalste Veränderung hervorrief; das Orthodiagramm wies nach dem Gebrauch der Digitalis die absolut gleichen Masse auf wie vor dem Gebrauch derselben. Und es handelte sich, wie gesagt, um eine vorgeschrittene Aorteninsuffizienz. Hier kam die Digitaliswirkung in den Herzmassen keineswegs so zur Wirkung wie bei den früheren Fällen. Zweifelsohne verhält sich die Aorta gegen die Digitaliswirkung in anderer Weise als die übrigen Klappenaffektionen. Wir müssen den Schluss ziehen, dass der orthodiagraphische Befund bei der Aorteninsuffizienz während einer Digitalistherapie keine wesentliche Veränderung bestimmter Herzdurchmesser erkennen lässt: die Verkleinerung einzelner Durchmesser ist, wenn sie überhaupt eintritt, minimal. Die Wirkung der Digitalis kam bei der orthodiagraphischen Untersuchung der Aorteninsuffizienz nicht in prägnanter Weise zum Ausdruck — so etwa lauten unser Schluss und unsere Erfahrungen über den Einfluss der Digitalis auf die orthodiagraphischen Masse bei der Insuffizienz der halbmondförmigen Aortenklappen.

Ich habe Beispiele der einzelnen Klappenfehler angeführt, die einen hinreichenden Beleg für meine Erfahrungen darbieten dürften. Nun will ich die Frage beantworten, wie sich die Wirkung des Digitalispulvers in



den orhodiagraphischen Befunden bei den verschiedenen Klappenfehlern äussert.

Betrachten wir zunächst die nicht kombinierte Aorteninsuffizienz.

Wir konstatierten nach eingeleiteter Digitalistherapie eine Verkleinerung des Längsdurchmessers, der Herzbreite, speziell im oberen Anteile, und eine unbedeutende Abnahme des linken horizontalen Durchmessers; der rechte horizontale Durchmesser blieb vollständig unverändert.

Aber die Verkleinerung ist kein konstanter Befund, wie bereits erwähnt wurde; sie war in einer Reihe von Fällen nicht einmal so gross wie in unserem ersten Falle; der beste Beweis hierfür ist ein Fall, bei dem die Herzdimensionen während der Digitalistherapie unverändert blieben. Das Resultat unserer Erfahrungen muss dahin zusammengefasst werden, dass die Herzdimensionen bei Insuffizienz der Semilunarklappen der Aorta durch die Digitalistherapie keine wesentlichen Veränderungen erfuhren. In einer Reihe von Fällen blieben die Masse ganz unverändert; wenn eine Verkleinerung verzeichnet wurde, war dieselbe unbedeutend und entfiel fast ausschliesslich auf die Masse des linken Herzens.

Die Wirkung der Digitalistherapie kommt bei Insuffizienz der Semilunarklappen der Aorta im Orthodiagramm nicht in prägnanterer Weise zum Ausdruck; es scheint, als ob die Digitalisverabreichung in einer Reihe von Fällen keinen deutlichen therapeutischen Effekt besässe. Wenn wir nun unsere heutigen klinischen Erfahrungen über die Wirkung des Digitalispulvers bei Aorteninsuffizienz heranziehen, müssen wir zugestehen, dass die Aorteninsuffizienz durch das Digitalispulver nicht selten nicht einmal in subjektiver Hinsicht eine Besserung erfährt; wir wissen zu gut, wie verschieden sich die Aorteninsuffizienz gerade gegen die Digitalis verhält, ohne dass wir immer die wahre Ursache der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der Digitalis bei Aorteninsuffizienz angeben könnten; wir wissen zu gut, dass wir durch verschiedene Kardiotonika oder durch minimale Digitalisdosen eine Erleichterung zu verschaffen suchen, die die Digitalis in der üblichen Dosis dem mit Insuffizienz der Semilunarklappen der Aorta behafteten Kranken nicht zu bringen vermochte. Ich glaube, dass uns der orthodiagraphische Befund sozusagen ein objektiver Beleg für die Verlegenheit ist, in die wir häufig bei der Behandlung der Aorteninsuffizienz geraten; wir besitzen in dem Orthodiagramm einen Beweis dafür, dass Digitalis in der üblichen Dose selbst bei vorgeschrittener Aorteninsuffizienz häufig keine nachweisbaren Veränderungen hervorruft, wenn wir auch nicht behaupten wollen, dass für die subjektive Erleichterung des Kranken eine objektiv nachweisbare Verkleinerung der Herzmasse unbedingt notwendig sei.

Ich kann meine Behauptung dahin zusammenfassen, dass unsere orthodiagraphischen Befunde durch ihr, ich möchte sagen negatives Ergebnis sich in vollem Einklang befinden mit unseren klinischen Erfahrungen bei Aorteninsuffizienz, Erfahrungen, die sicher auch schon die älteren



Beobachter besassen, mögen sie auch in den Details, in ihrer kausalen Begründung bis jetzt verschiedene Erklärungen gefunden haben.

Wir gehen nun zur nicht kombinierten Insuffizienz der Mitralklappe über. Auch hier sind die durch die Digitalistherapie bewirkten Differenzen nicht ausgeprägt. Hier ist es vorwiegend die Herzbreite, die eine deutlichere Veränderung erfahren hat; doch muss ergänzend hinzugefügt werden, dass die Verkleinerung der Herzbreite zum überwiegenden Teil auf den unteren Durchmesser entfällt, also auf jene Partie, die durch die schematische Figur als das rechte Herz hingestellt wird; die Verkleinerung der Herzbreite im oberen Anteil ist geringer als im unteren Anteil. Andere ausgeprägte Unterschiede waren nicht vorhanden und wir wollen uns daher gleich den kombinierten Fehlern zuwenden: der Insuffizienz der Mitralklappe mit Stenose des linken venösen Ostiums.

Bei dieser Gruppe von Klappenfehlern war die Wirkung des Digitalispulvers offenkundig. Hier fanden wir konstant eine Verkleinerung des rechten horizontalen Durchmessers, eine Verkleinerung, die oft beträchtlich war und bis zu 19 mm betrug und die umso ausgiebiger war, je vorgeschrittener der Klappenfehler war. Demnach ist, wie sich durch die schematische Figur beweisen lässt, eine Verkleinerung des rechten Herzens der konstante Befund bei der Digitalistherapie der Stenose des linken venösen Ostiums.

Ziemlich konstant, manchmal auch prägnant, ist die Verkleinerung des Längsdurchmessers des Herzens. In manchen Fällen hat sich dieser Durchmesser zwar nicht wesentlich geändert, aber gewöhnlich wurde eine Verkleinerung, die manchmal ziemlich deutlich war, gefunden.

Dagegen wiesen die Veränderungen der Herzbreite, gleichviel in welcher Partie immer, keinen konstanten Befund auf; wir fanden bei unseren Orthodiagrammen fast alle möglichen Variationen. Wir sahen Fälle, bei denen die Herzbreite keine Veränderung zeigte; dann gab es Fälle, bei denen beide Durchmesser oder wenigstens einer derselben eine deutliche Verkleinerung aufwies; aber wir hatten auch Fälle, in denen sogar eine Vergrösserung eines Durchmessers oder beider Durchmesser der Herzbreite verzeichnet wurde. Naturgemäss müssen unsere Schlussfolgerungen unter dem ungleichmässigen Befunde leiden; dieser ist nicht einmal so konstant, dass man von einer Digitaliswirkung in einem bestimmten Sinne sprechen könnte. Ich werde auf die Befunde, die eine Zunahme der Herzbreite verzeichnen, noch zurückkommen und zwar schon aus dem Grunde, weil bei weiterer Beobachtung auch die Vergrösserung der Durchmesser bestimmter Herzabschnitte unter der Digitalistherapie ihre Bestätigung findet.

Es erübrigt uns noch eine Besprechung der Veränderungen, die der linke horizontale Durchmesser aufwies: die Erfahrungen, die bei der Beobachtung dieses Durchmessers gemacht wurden, müssen überraschen und zwar deswegen, weil bei unseren Orthodiagrammen fast regelmässig



und ausschliesslich eine Zunahme des linken horizontalen Durchmessers unter dem Einfluss der Digitalistherapie konstatiert wurde; nur selten verzeichneten wir eine Verkleinerung des Ml; vereinzelt sind die Fälle, in denen dieser Durchmesser unverändert blieb; in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle fanden wir eine oft eklatante Vergrösserung des Durchmessers des linken Herzens. Ich komme auf die Erklärung dieser Erscheinung, die fast ebenso konstant war als die Verkleinerung des Durchmessers des rechten Herzens, erst bei den folgenden Herzfehlergruppen zurück, ich muss auf dieselben schon aus dem Grunde zurückkommen, weil wir mit der Einwendung, dass die Messung eine fehlerhafte war, rechnen müssen.

Im übrigen aber beschliesse ich hiermit die Betrachtung dieser Gruppe von Herzfehlern. Die Wirkung des Digitalispulvers äusserte sich bei der mit Insuffizienz der Mitralis kombinierten Stenose des linken venösen Ostiums durch eine sichere Verkleinerung der Herzdimensionen, durch eine Verkleinerung, welche fast ausschliesslich das rechte Herz betraf.

Die Digitaliswirkung war umso auffallender, wenn das Medikament zum ersten Male gereicht wurde. Die wiederholte Darreichung des Fingerhutes bei späteren Attacken von Inkompensation des genannten Vitiums führte zwar ebenfalls eine Verkleinerung der Herzmasse herbei, doch war dieselbe deutlich geringer; die Digitaliswirkung war sicher schwächer als bei der erstmaligen Darreichung; ja, wir konnten uns überzeugen, dass wir kaum jene Masse erzielten, die das Herz vor unserer ersten Behandlung besass.

Fragen wir nach den klinischen Erfahrungen über die Wirksamkeit der Digitalis bei Erkrankungen des linken venösen Ostiums, so erfahren wir, dass dieselben die häufigste Indikation für die Digitalis darstellen. Der Effekt, den wir fast regelmässig bei der ersten Verordnung des Digitalispulvers bei einer inkompensierten Stenose des linken venösen Ostiums erzielen, findet in unseren Orthodiagrammen einen objektiven, fast möchte ich sagen messbaren Beleg, ebenso wie die Erfahrung, dass die spätere Verordnung des Digitalispulvers im Verlaufe der inkompensierten Stenosis ostii venosi sinistri versagt oder von einem geringeren Erfolg begleitet ist. Auch hier wurde objektiv eine Verkleinerung der Herzdimensionen erzielt, aber eine Verkleinerung, die deutlich zu erkennen gab, dass die subjektiven Beschwerden des Kranken keine langdauernde Linderung erfahren dürften.

Ich gehe nun zu einer weiteren Gruppe kombinierter Klappenfehler über, nämlich zur Insuffizienz der Aorta mit Stenose des linken venösen Ostiums.

Auch bei dieser Gruppe von Klappenfehlern ist nach der Digitalisdarreichung eine Verkleinerung sicher zu konstatieren: wiederum ist es der rechte horizontale Durchmesser, das rechte Herz, das in sehr



prägnanter Weise selbst bei Flächenbetrachtung eine Verkleinerung erfahren hat. Die Verkleinerung dieses Durchmessers war ebenso konstant wie bei der vorhergehenden Gruppe; es wurde kein anderer Befund erhoben.

Wie bei der vorhergehenden Beobachtung waren die Befunde betreffend die Herzbreite auch hier nicht konstant, wenn ich auch zugeben muss, dass die Herzbreite eher eine Verkleinerung erfuhr als in der vorhergehenden Gruppe, bei der unverhältnismässig häufiger selbst eine Zunahme der Herzbreite verzeichnet wurde.

Der Längsdurchmesser wies keinen konstanten Befund auf; wir verzeichneten eine Vergrösserung, aber auch eine Verkleinerung im Orthodiagramm.

Konstant war aber der Befund einer Vergrösserung des linken horizontalen Durchmessers, etwa ebenso konstant wie in der vorhergehenden Gruppe, mit dem einzigen Unterschiede, dass die Vergrösserung im extremen Fall nicht jene hohe Ziffer erreichte wie bei der Kombination der Stenose des linken venösen Ostiums mit der Insuffizienz der Mitralklappe; aber trotzdem war die Vergrösserung deutlich, so dass ich auf dieselbe noch werde zurückkommen müssen.

Als Resultat der Beobachtung der Digitaliswirkung bleibt aber nach unseren orthodiagraphischen Erfahrungen eine bestimmte Abnahme der Durchmesser des rechten Herzens; wollten wir als Beleg noch die klinischen Erfahrungen heranziehen, die wir über die Wirkung des Digitalispulvers beim Flintschen Symptom besitzen, wären dieselben nur eine Bestätigung unserer obigen Erfahrung. Wir wissen, dass beim Flintschen Symptom Digitalis indiziert ist; auch hier erzielen wir durch die Digitalisverordnung den vom Patienten ersehnten Erfolg; aber auch hier bestätigen uns die orthodiagraphischen Befunde, dass die Macht des Digitalispulvers nicht ins Endlose reicht; seine Wirkung wird mit jeder neuen Attacke von Inkompensation geringer, so dass wir im Laufe der Zeit nicht einmal jene Grösse erzielen, die das Herz vor der Einleitung der Behandlung besass.

Eine Ergänzung unserer Beobachtungen könnten jene Erfahrungen bilden, die bei der Kombination der Mitralinsuffizienz mit der Aorteninsuffizienz gewonnen wurden. Hier wurde wiederum eine Verkleinerung des rechten Querdurchmessers, also eine Verkleinerung der Dimensionen des rechten Herzens konstatiert, die übrigen Veränderungen waren nicht auffallend; nur so viel muss noch bemerkt werden, dass der linke horizontale Durchmesser während der Digitalistherapie wiederum eine Zunahme erfuhr. Auch bei dieser Gruppe äusserte sich die Wirkung des Digitalispulvers durch eine sichere Verkleinerung der Dimensionen des rechten Herzens und auch der Herzbreite.

Bei den Vitien des linken venösen Ostiums, speziell bei der Stenose desselben, mag dieselbe kombiniert oder nicht kombiniert sein, wurde



konstatiert, dass der rechte Durchmesser, die Entfernung des äussersten Punktes der rechten Herzkontur von der Mittellinie unter der Einwirkung des Digitalispulvers sicher kleiner wird; mit Hilfe des Orthodiagraphen wurde hier objektiv und konstant nachgewiesen, dass die Digitalis die dem rechten Herzen entsprechenden Dimensionen bei Mitralfehlern sicher und deutlich verkleinert.

Aber ebenso häufig wurde bei Mitralfehlern festgestellt, dass der Durchmesser Ml — die Entfernung der Mittellinie von dem äussersten Punkte der linken Herzkontur — fast regelmässig grösser wird, so dass wir zu dem Schlusse gezwungen sind, dass bei Mitralfehlern die Dimensionen des linken Herzens unter der Digitalisdarreichung fast regelmässig grösser werden.

Dieser wiederholte orthodiagraphische Befund bei Mitralfehlern ist nicht zu widerlegen; es steht unbestreitbar fest, dass die dem linken Herzen entsprechenden Masse bei Mitralfehlern unter der Digitalisdarreichung im Durchmesser Ml fast regelmässig grösser werden. In dieser Hinsicht bedarf der Befund einer Erklärung, da es kaum verständlich sein kann, dass sich das linke Herz unter Digitaliseinwirkung vergrössern sollte.

Am leichtesten wäre die Erklärung durch die Annahme eines technischen Fehlers, eines Irrtums bei der Messung, der dadurch entstehen könnte, dass eine Abnahme in den Flächendimensionen des rechten Herzens dem linken Herzen als Zuwachs angerechnet wurde. Diese Annahme lässt sich wohl kaum verteidigen. Man kann unmöglich eine ungenaue Messung für das Resultat verantwortlich machen, weil der Ausgangspunkt aller unserer Messungen bei einem jeden Orthodiagramm die Mittellinie ist, die Grenze zwischen den beiden Thoraxhälften, die zur Vermeidung von Irrtümern eventuell mit Lapis auf dem Kranken selbst fixiert werden kann. Von dieser Mittellinie gehen wir bei allen Orthodiagrammen bei der Messung sowohl des rechten als auch des linken Durchmessers aus. Diese Mittellinie liegt selbstverständlich stets an derselben Stelle; diese Grenze ist, speziell wenn sie fixiert ist, unveränderlich. Durch die Annahme einer ungenügenden Untersuchung werden wir wohl auch aus dem Grunde zu keiner richtigen Erklärung gelangen, weil wir auf eine Vergrösserung des linken Durchmessers einzig und allein nur bei Mitralfehlern stiessen; es ist kaum anzunehmen, dass bei Aortenfehlern richtig, bei Mitralfehlern aber falsch vorgegangen wurde, da die erwähnte Vergrösserung des linken Herzdurchmessers bei den nicht kombinierten Aortenfehlern niemals konstatiert wurde.

Die Tatsache, dass die Dimensionen des linken Herzens bei Mitralfehlern unter der Digitalistherapie grösser werden, wurde wiederholt festgestellt, so dass mit derselben gerechnet werden muss.

Zum Zwecke der Erklärung möchte ich auf eine Anschauung hinweisen, die ich in der Einleitung zu dieser Studie erwähnt habe. Wir haben zugegeben, dass auch die Orthodiagraphie keine fehlerfreie Unter-



suchungsmethode ist, dass auch die orthodiagraphischen Masse richtig beurteilt werden müssen. Ich habe hervorgehoben, dass wir bei allen Untersuchungsmethoden, mit denen wir zu genauen Herzmassen gelangen wollen, mit der Lage des Herzens nicht rechnen oder nicht zu rechnen verstehen. (Ich denke dabei, wie früher erwähnt, an die in einer einzigen Ebene vorgenommene Orthodiagraphie und abstrahiere von der orthodiagraphischen Untersuchung in mehreren Ebenen.) Und doch dürfte es kaum mehr strittig sein, dass die Lage des Herzens durch den Herzfehler geändert wird: die Sektionsbefunde, die mannigfachen Erscheinungen der physikalischen Untersuchung, die durch dorsale Auskultation des Herzens gewonnenen Erfahrungen, dies alles spricht dafür, dass ein bestimmter Herzfehler die Herzlage in einer bestimmten typischen Weise beeinflusst.

Ich spreche bloss von den Fehlern des linken venösen Ostiums.

Wir wissen heute aus anatomisch-pathologischen Befunden, aus der Literatur und aus klinischen Beobachtungen, dass die Hypertrophie bzw. die Dilatation des rechten Herzens die Lage des Herzens im Thorax alteriert und zwar in um so höherem Grade, je bedeutender die Hypertrophie bzw. Dilatation des rechten Herzens ist. Wir wissen heute, dass das hypertrophierende rechte Herz die linke Kammer von der vorderen Brustwand abdrängt, dass sich das Herz mit zunehmender Dilatation seiner rechten Kammer dreht, wobei sich die linke Kammer der hinteren Thoraxwand nähert.

Diese wenigen Worte dürften genügen, um zu überzeugen, dass eine Aenderung der Lage des Herzens auch in dem Ergebnis der Untersuchung und im Endresultate der Orthodiagraphie ihren Widerhall finden muss.

Wenn wir einen mit Dilatation der rechten Kammer kombinierten Mitralfehler orthodiagraphisch untersuchen, bekommen wir eine rechte Herzgrenze, deren Kontur den wirklichen Dimensionen des rechten Herzens entspricht; wenn wir jedoch den Kontur des linken Herzens einzeichnen wollen, wird es uns sofort klar, dass wir selbst bei minimaler Rotation von der linken Kammer nur die Masse des rotierten Herzens erhalten; in der orthodiagraphischen Projektion gewinnen wir nur jene Dimensionen, die das rotierte Herz besitzt, das sich mit seiner Spitze von der vorderen Brustwand entfernt hat; es kann nicht zweifelhaft sein, dass die zuletzt gewonnenen Masse selbst bei minimaler Drehung des Herzens unmöglich den wirklichen Herzdimensionen entsprechen können, da sie sich mit ihnen nicht vollständig decken.

Wenn aber unter dem Einflusse der Digitalistherapie die Lage des Herzens sich wieder ändert, wenn dem Herzen die Möglichkeit geboten wird, in seine normale Position zurückzukehren, kann es nicht zweifelhaft sein, dass sich auch die linke Kammer wieder der vorderen Brustwand nähert, so dass bei der Orthodiagraphie eine immer grössere

Partie der linken Kammer von den orthodiagraphischen Strahlen getroffen wird, bis bei normaler Lage die gewonnenen Herzkonturen der wirklichen linken Herzgrenze entsprechen.

Daraus geht klar hervor, dass sich diese Rückkehr des linken Herzens in die normale Lage auch durch die durch Projektion gewonnenen Masse verraten muss: die Distanz zwischen dem äussersten linken Punkt und der Mittellinie muss sich ändern und im extremen Falle grösser werden. Und diese Rückkehr des Herzens in die normale Lage muss sich orthodiagraphisch dadurch äussern, dass der linke Querdurchmesser des Herzens — Ml — mehr weniger deutlich zunimmt; dazu bedarf es weder einer komplizierten Erwägung, noch irgend einer Demonstration.

Die einzige Bedingung für die mehr weniger deutliche Vergrösserung des Querdurchmessers Ml ist die Rückkehr des Herzens in seine normale Lage. Es liegt auf der Hand, dass für die Veränderung der Herzlage vor allem die Dimensionen des rechten Herzens ins Gewicht fallen; war es doch gerade die Vergrösserung des rechten Herzens, die das Herz als Ganzes aus seiner normalen Lage verdrängte.

Verständnisvoller, als wir sie verlassen haben, kehren wir zu den Ziffern zurück. Wir konnten durch die orthodiagraphischen Befunde mit Bestimmtheit nachweisen, dass die Dimensionen des rechten Herzens bei Mitralfehlern durch die Wirkung des Digitalispulvers verkleinert werden, ein Faktum, das durch die orthodiagraphische Untersuchung, wie es scheint, unbestreitbar bestätigt wurde. Wenn dem wirklich so ist, dann kehrt mit der Rückkehr des rechten Herzens zu den normalen Dimensionen das ganze Herz in seine normale Lage zurück. Diese Rückkehr des ganzen Herzens in seine normale, ursprüngliche Lage muss sich orthodiagraphisch durch eine Vergrösserung des linken Herzdurchmessers verraten. Die Distanz Ml muss sich mehr weniger vergrössern, je nachdem die Dilatation des rechten Herzens abnimmt und das Herz in seine normale Position zurückkehren kann.

In der grossen Mehrzahl der Fälle mussten wir eine Vergrösserung des linken horizontalen Durchmessers finden, weil die bei Mitralfehlern während der Digitalistherapie mit dem Orthodiagraphen deutlich nachgewiesene Verkleinerung der rechten Kammer die Rückkehr des Herzens in die normale Lage erleichterte.

Doch muss zugegeben werden, dass nicht in einem jeden Falle von Mitralfehler die Bedingungen zur Rückkehr des Herzens in seine normale Position vorhanden sind, ebenso wie es sicher Fälle von Mitralfehlern gibt, wo es zu einer nachweisbaren Veränderung der Herzlage gar nicht kommt. Dann vermissen wir natürlich eine Vergrösserung des linken horizontalen Durchmessers unter dem Einfluss der Digitalistherapie; dann herrscht nur die Verkleinerung der Herzdimensionen vor, die in einer Reihe von Fällen und speziell bei einer eventuellen Verkleinerung des



linken Durchmessers auch perkutorisch nachweisbar ist, und dies umso eher, wenn trotz Vergrösserung des linken Durchmessers das Endresultat, d. i. Mr + Ml dennoch eine Verkleinerung der Herzdimensionen bedeutet.

Für uns dürfte kein Zweifel darüber bestehen, dass die Vergrösserung des linken Herzdurchmessers durch eine Veränderung der Herzposition bedingt ist; in analoger Weise dürfte auch für Veränderungen der Herzbreite eine Veränderung der Herzlage in Betracht kommen. Aus den angeführten Beispielen geht hervor, dass die Herzbreite bei Mitralfehlern im Orthodiagramm unter dem Einfluss der Digitalistherapie nicht immer Veränderungen in demselben Sinne aufweist; wir finden ebenso eine Verkleinerung, wie sich die Herzbreite in einer Reihe von Fällen überhaupt nicht ändert oder gar grösser wird. Gewiss ist es nicht die Wirkung der Digitalis allein, welche eine Veränderung eines bestimmten Herzabschnittes bedingt, gewiss ist es auch die Veränderung der Lage, die an dem Endresultat, an der Endziffer ihren Anteil besitzt.

Es fällt schwer, sich nach einer anderen Erklärung der Vergrösserung gewisser Herzdurchmesser unter der Einwirkung der Digitalisbehandlung umzusehen; allerdings darf man nicht vergessen, dass es bei der Regulierung der Herztätigkeit, speziell bei der kombinierten Stenose des linken venösen Ostiums zu einer ausgiebigeren regelmässigen Füllung des linken Herzens, namentlich der Kammer kommt, was in einem gewissen Grade ebenfalls die Veränderung der Herzmasse beeinflussen mag; aber auch dann ist die Herzlage ein Faktor, der für die Beurteilung der Masse im Orthodiagramm speziell bei der Digitalistherapie der Mitralfehler wenn nicht entscheidend, so doch von dem grössten Einfluss ist.

Dies sind meine Erfahrungen über den Einfluss des Digitalispulvers auf die orthodiagraphischen Befunde bei verschiedenen Klappenfehlern. Diese Erfahrungen beweisen zur Genüge, dass es zur Erkenntnis der Digitaliswirkung auf die Herzmasse nicht genügt, einen beliebigen Herzfehler zu wählen und sich mit der geläufigen Bezeichnung „Vitium cordis" zu begnügen. Wir haben gesehen, dass man sich behufs Beurteilung der Ergebnisse der Orthodiagraphie darüber klar sein muss, um welchen Klappenfehler es sich handelt; wir haben ferner gesehen, dass ein richtiger Faktor für das Endresultat der Digitalistherapie auch der Umstand ist, ob der Kranke die Digitalis zum erstenmal oder in einem Spätstadium der Inkompensation nahm, Erfahrungen, von denen wir in der Literatur keine Erwähnung fanden. Die Wirkung der Digitalistherapie wurde durch unsere Orthodiagramme unbestreitbar dokumentiert. Wir gedachten bei unseren Beobachtungen und bei der Beurteilung der orthodiagraphischen Resultate wiederholt der klinischen Erfahrung, der Indikationen und Kontraindikationen der Digitalisbehandlung. Wir machten die Beobachtung, dass sich die Digitaliswirkung gerade in den Orthodiagrammen jener Fälle durch die prägnanteste Verkleinerung, durch die prägnanteste Veränderung präsentiert, bei denen wir gemäss der klinischen

Erfahrung und den strengen Indikationen gerade zur Digitalis unsere Zuflucht nehmen, aus dem Grunde zur Digitalistherapie, weil wir gerade von ihr einen therapeutischen Effekt sicher erwarten können. Gerade bei diesen Fällen, bei diesen Klappenfehlern verzeichneten unsere Orthodiagramme die prägnanteste Digitaliswirkung. Analogerweise stiessen wir auf Orthodiagramme, in welchen sich die Wirkung des Digitalispulvers durch Veränderung der orthodiagraphischen Masse entweder nur minimal oder gar nicht präsentierte und da handelte es sich um Fälle, bei denen wir infolge klinischer Erfahrung nicht zur Digitalistherapie greifen, um Fälle von Herzfehlern, bei denen das Digitalispulver nicht selten, wenigstens in voller Dosis, direkt kontraindiziert ist.

Durch Heranziehung der klinischen Erfahrungen, der Kenntnisse über die Indikationen der Digitalistherapie finden die Orthodiagramme, welche den Einfluss der Digitalistherapie bei den verschiedenen Klappenfehlern verzeichnen, die richtige Bewertung; es muss zugegeben werden, dass die mit dem Orthodiagraphen gewonnenen Resultate und Erfahrungen über die Digitalistherapie sich mit unseren klinischen Erfahrungen vollkommen decken.

Auf Grund obiger Erwägungen gelange ich zu folgender Ueberzeugung:

Mittels orthodiagraphischer Untersuchung kann die Wirksamkeit der Digitalistherapie nachgewiesen werden. Die Endergebnisse im Orthodiagramm sind von dem Klappenfehler abhängig. Die prägnanteste Verkleinerung wurde sowohl bei den reinen, als auch bei den kombinierten Mitralfehlern konstatiert. Die Verkleinerung betrifft vorwiegend den Querdurchmesser des rechten Herzens. Bei diesen Vitien muss zwecks richtiger Beurteilung auch die Lage des Herzens im Thorax beachtet werden.

Bei erstmaliger Darreichung der Digitalis ist deren Wirkung am grössten; im Verlaufe der Krankheit, bei den späteren Attacken der Inkompensation büsst die Digitalis an Wirksamkeit, wenigstens an der objektiv nachweisbaren Wirksamkeit ein. Die durch Digitalis herbeigeführte Verkleinerung wird immer geringer, die Herzdurchmesser bleiben immer grösser.

Bei Aortenfehlern wurden nur am linken Herzen Veränderungen konstatiert; die Digitaliswirkung war objektiv minimal und fehlte manchmal vollständig.

Die durch Digitaliswirkung an den Orthodiagrammen der einzelnen Klappenfehler herbeigeführten Veränderungen standen durchaus im Einklang mit den geltenden Erfahrungen über Indikationen und Gegenindikationen der Digitalistherapie. Stets wies das Orthodiagramm dort, wie klinisch Digitalis angezeigt war, prägnantere Veränderungen auf als im Verlauf jener

Klappenfehler (Aorteninsuffizienz), bei denen die Digitalistherapie nicht streng indiziert war.

Unsere Orthodiagramme lieferten uns nicht allein den Beweis für die Wirksamkeit der Digitalistherapie, sondern sie ergänzten unsere Erfahrungen über die Digitaliswirkung in wertvollen Details, die einerseits dem Kliniker als Leitpunkt für die Prognose des Herzfehlers dienen, anderseits einen objektiven Beweis für die Anzeigen und Gegenanzeigen der Digitalistherapie, einen strikten Wegweiser für dieselbe im Verlaufe der Klappenfehler abgeben.

Literatur.

1) Achelis, Münchener med. Wochenschr. Nr. 43. Ref. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 45. S. 2113. — 2) Brugsch und Schittenhelm, Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. 1908. — 3) De la Camp, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 51. — 4) Dietlen, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 88. — 5) Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1908. — 6) Dietlen und Moritz, Ebenda. 1908. Nr. 10. — 7) Dietlen, Ebenda. Nr. 40. — 8) Derselbe, Ebenda. 1908. Nr. 34. — 9) Groedel, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 93. — 10) Franck, Orthodiagraphie. — 11) Moritz, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904. Bd. 81. — 12) Derselbe, Ebenda. Bd. 82. — 13) Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. — 14) Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1902. Nr. 16. — 15) Derselbe, Ebenda. 1908. Nr. 13. — 16) Derselbe, Ebenda. 1908. Nr. 14. — 17) Derselbe, Ebenda. 1908. Nr. 25. — 18) Schieffer, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 92, H. 1—2 und 5—6. — 19) Thomayer, Sborník klinický. 1905. — 20) Treupel-Engels, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59.



V.

Aus dem Obuchowhospital in St. Petersburg (Vorstand: Dr. N. Iwanow).

Ein Fall von Paralysis Landry.[1])

Von

Dr. **Marie Chanutina.**

Es sei mir gestattet, in den folgenden wenigen Zeilen über einen nicht alltäglichen Fall von Paralysis Landry zu berichten.

Patientin, eine Bauernfrau von 23 Jahren, kam in das Obuchow-Krankenhaus am 23. 10. 1912 alten Styles und meldete folgendes: Sie sei bettlägerig seit dem 20. 10. und fühle sich unwohl schon seit 2 Wochen; dabei empfände sie heftige Schmerzen in den Beinen, in derselben Zeit soll sie auch an Kopfschmerz und Fieber gelitten haben. Am 20. 10. wurde sie beim Besuche der Kirche ohnmächtig und fiel hin. Nachdem suchte sie ihre Wohnung auf, legte sich ins Bett und konnte nicht mehr aufstehen; zuerst stellte sich eine Lähmung der Beine und gleich darauf unmerklich auch eine Lähmung der oberen Extremitäten ein. Drei Geburten, kein Abort. Lues, Alkoholismus und etwaige hereditäre Belastung negiert.

Status praesens: Temp. 36,7, Puls 80, Resp. 28—32. Das erste, was bei der Besichtigung der Pat. auffällt, ist das eigenartig erschwerte Atmen; bei der ausführlichen Untersuchung stellt es sich heraus, dass letzteres als Folge des Einziehens des Epigastriums beim Inspirium erscheint. Die Pupillen sind von gleicher Weite und reagieren normal; die Zunge ist vielleicht etwas nach rechts abgelenkt; die oberen Extremitäten sind paretisch, die unteren paralytisch, die Lähmung ist schlaff, die Sehnenreflexe sind total erloschen an den unteren Extremitäten, an den oberen sind sie nur herabgesetzt. Die Hautreflexe (Plantar-Bauchreflexe) sind auch verschwunden, Fussklonus, Mendel-Bechterew, Oppenheim negativ; keine Schmerzhaftigkeit der Nerven, keine nachweisbare Atrophie der Muskeln. Sensibilität vollständig intakt, die oberflächliche sowie die tiefe. Keine Abnormitäten seitens der Blase und des Mastdarms. Die Gehirnnerven zeigen keine weiteren pathologischen Erscheinungen, die Mimik ist vollständig erhalten und normal. Die Stimme hat keinen matten Klang und beim Phonieren bewegt sich der weiche Gaumen ganz normal. Die Zähne, obgleich gesund, haben eine ausgesprochene Hutchinsonsche Form. Am Brustkorb rechts vorn ist eine mittelgrosse kelloidalentartete Narbe unbekannten Ursprungs zu sehen. In der rechten Inguinalgegend gelingt es, viele kleine Lymphdrüsen abzutasten. Herz normal, Hochstand des Zwerchfells, einige Rasselgeräusche, aber keine Dämpfung an den Lungen; Milz perkutorisch vergrössert; Sensorium in geringem Grade benommen.

25. 10. Temp. 36,7, Puls 80, Resp. 32. Klagen über erschwertes Atmen. Das Epigastrium wird stärker als gestern beim Inspirium eingezogen. Die wenigen Rasselgeräusche in den Lungen können die Atemnot nicht erklären. Bei direkter und in-

1) Nach einem Vortrage, gehalten in der Sitzung der Aerzte des Obuchowhospitals zu St. Petersburg am 13. September 1913.



direkter Reizung mit dem faradischen Strom stellt es sich heraus, dass die Zuckungen energisch und blitzförmig sind, und dass die Erregbarkeit überhaupt normal ist. Urin sehr konzentriert, 150 ccm, spezifisches Gewicht 1035, Reaktion sauer, enthält weder Eiweiss noch Zucker, im Niederschlag viel Urate, aber keine pathologischen Elemente. Das Schlucken ist etwas erschwert und von Husten begleitet.

26. 10. Temp. 36,8, Puls 104, Resp. 36. Pat. fühlt sich besser, hat mit grossem Appetit gegessen. Das Einziehen des Epigastriums wie gestern. Das Allgemeinbefinden scheint etwas besser zu sein, aber sie kann sich heute ohne Beihilfe nicht umdrehen, ausserdem klagt sie über Schmerzen in dem linken Bein. Der Nervus ischiadicus sin. ist etwas empfindlich.

Am 28. 10. fand ich die Frau in einem erbärmlichen Zustande. Puls 120, sehr klein, Resp. 40; Cyanose. Das Gesicht und der ganze Körper von profusem Schweiss bedeckt, das Zwerchfell befindet sich in vollem Stillstande, das Atmen sehr mühsam, Kostaltypus, Einziehen der Interkostalräume. Aus dem Munde fliesst beinahe unwillkürlich eine Menge Speichel, und dünner Schleim tritt in den Kehlkopf, aber die Expektoration gelingt nicht. Massenhafte Rasselgeräusche über den Lungen. Die Lähmungen sind noch mehr ausgesprochen, und die Pat. ist beinahe unbeweglich. Die faradische Erregbarkeit ist vollständig erloschen.

Um 5 Uhr 35 Min. nachmittags erlag die Kranke unter immer zunehmenden asphyktischen Erscheinungen. Die anatomische Diagnose lautet: Hyperaemia pulmonum, hepatis et renum. Hyperplasia lienis acuta, Leptomeningitis chronica fibrosa ossificans medullae spinalis, Pachymeningitis interna spinalis adhaesiva, Hyperaemia substantiae griseae medullae spinalis.

Ich muss hinzufügen, dass die Gehirnpia weisse hirsekorngrosse Pünktchen darbot, die leicht als Piatuberkulose imponieren konnten, aber die mikroskopische Untersuchung überzeugte mich, dass es sich hier einfach um partielle Verdickungen des Bindegewebes handelte; weder Riesenzellen noch Tuberkelbazillen waren hier nachzuweisen. Was den Ausdruck Leptomeningitis ossificans betrifft, so bezieht er sich in diesem Falle auf zwei bis drei pendelnde. linsengrosse, verknöcherte Partikelchen.

Aus dem oben geschilderten Krankheitsbilde ist ersichtlich, dass man es mit einer pathologischen Form zu tun hatte, die binnen 8 Tagen zum Exitus letalis geführt hatte. Das Leiden soll vor 2 Wochen mit Schmerzen in den Beinen und mit heftigem Kopfschmerz und Fieber begonnen haben. Folgendes aber steht fest: Dass Patientin am 20. 10. bettlägerig wurde und am 28. 10. schon starb; dass sie vom 20. bis 23. 10. ausgedehnte Lähmungen bekam und binnen dieser 3 Tage es auch zur Phrenikusparalyse gekommen war; dass die Krankheit rasch fortschritt unter völligem Intaktbleiben der Blase, des Mastdarms und der elektrischen Erregbarkeit. Es schien mir deshalb gerechtfertigt, die Diagnose Paralysis Landry visu clinico zu stellen.

Deswegen werde ich versuchen, diejenigen Formen aufzuzählen, die dem Verlaufe nach das Landrysche Syndrom darbieten. Ich meine eigentlich die akutesten Polyneuritiden, die auch ein foudroyantes Bild darbieten; sie sind, wie bekannt, von einer kolossalen Schmerzhaftigkeit längs den Nervenstämmen und von einer hochgradigen allgemeinen Hyperästhesie begleitet. Das Erhaltensein der elektrischen Erregbarkeit bei der sogenannten Paralysis Landry ist kein so wertvolles Symptom, um eine spezielle Form anzuerkennen, denn auch bei den Polyneuritiden

kommt es zum Sinken und Erlöschen der elektrischen Reaktion erst im Anfang der 2. Woche; also die foudroyanten Formen verlaufen wie eine genuine Paralysis Landry. Obgleich die akutesten Formen der Myelitiden in erster Linie, wie bekannt, unter Störungen der Blase, des Mastdarms und der Sensibilität verlaufen, können sie auch zuweilen den stürmischen Eindruck einer „Paralysis Landry" machen. Der Symptomenkomplex derselben kann auch bei den akutesten Formen der Heine-Medinschen Krankheit vorkommen und nach Ikar Wickmann mit tödlichem Ausgang am 3. oder 4. Tag enden.

Die Diagnose „Paralysis Landry" hat gegenwärtig einfach nur einen klinischen Wert, denn die pathologische Anatomie bietet keine strikte Einheit dar. Die hervorragendsten Autoren teilen die „Paralysis Landry" in myelitische, polyneuritische und auch gemischte Formen, andere halten zur Entwicklung des charakteristischen Krankheitsbildes prädisponierende Momente für notwendig. Krewer hat in einem seiner Fälle eine chronische Polyneuritis gefunden, zu der sich eine akute Myelitis gesellte.

Die Schwäche meiner Patientin erlaubte leider nicht die Wassermannsche Reaktion zu machen, und das ist um so bedauernswerter, als die Form der Zähne an eine hereditäre Syphilis mahnte.

Aus der kurzen Epikrise ist ersichtlich, dass das Rückenmark hauptsächlich in seinen Hüllen chronische Veränderungen bot, auch die Pia mater des Gehirns zeigte minimale weisse Pünktchen, die mikroskopisch aus derbem Bindegewebe bestanden. Zur Bildung des derben Bindegewebes und der knöchernen Teile sind selbstverständlich nicht 2 bis 3 Wochen, sondern eine viel längere Zeit nötig gewesen. Die erwähnten chronischen Erscheinungen scheinen mir mit Recht nur ein prädisponierendes Moment zur Entwicklung der oben geschilderten Erkrankung des Nervensystems zu sein. Die akute Hyperplasie der Milz ist ein genügender pathologisch-anatomischer Beweis des Vorhandenseins einer akuten Noxe, die eigentlich die „Paralysis Landry" förderte.

Der Leiche wurden, unter freundlicher Mitwirkung des tiefgeehrten Dr. Leontjew, Prosektors des Obuchow-Hospitals, dem ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank sage, das Rückenmark und ein Teil des Nervus tibialis und peroneus sinister entnommen.

Die Nerven wurden, nachdem sie ziemlich lange Zeit in Müllerscher Flüssigkeit gelegen hatten, zuerst nach Marchi behandelt. Dabei fand ich folgendes: Die Fettzellen des Fettzellgewebes sind charakteristisch von der Osmiumsäure durchtränkt; was die Myelinscheiden betrifft, so sieht man ganz deutlich, dass nur einige Nervenfäserchen schwarz gefärbt sind; aber in den übrigen, die ungefärbt blieben, sieht man zahlreiche schwarze Pünktchen, die den Eindruck machen, als lägen sie in kleinen Vakuolen, ausserdem sieht man auch grössere schwarz gefärbte Klümpchen, von Zeit zu Zeit sieht man degenerative (post-

mortale?) Erscheinungen in Form von Ballen, die aber nicht immer von Osmiumsäure gefärbt sind, sehr selten bekommt man einen osmiumdurchtränktes Neurileumkern zu Gesicht. Es waren von mir aus dem Marchischen Material auch Gefrierschnitte angefertigt worden, die im ganzen dasselbe Bild darboten, aber da sie meistens als Zupfpräparate erscheinen, so waren sie selbstverständlich vorteilhafter, um sich ein Urteil über den Zustand der Markscheiden zu bilden.

Die schwarzen Pünktchen, die man auch bei dieser Methode beobachten konnte, erinnerten an die μ-Granula von Reich und die Elzholzschen Körperchen. An den Querschnitten der Marchischen Präparate fand ich nur die Bestätigung des Bildes, das sich aus den Längsschnitten erraten liess. Hier und da sieht man vollständig schwarze Hüllen, an vielen Stellen sind dieselben nur teilweise gefärbt, viele sind ganz farblos. Schon bei dieser Bearbeitungsmethode erschienen die Gefässe überfüllt, aber in deren Umgebung keine Emigrationserscheinungen, das Fettzellgewebe war aber von Blutkörperchen durchzogen, ganz unabhängig von den erwähnten mehr oder weniger grossen Gefässen. Ich bin weit entfernt davon, die Methode von Marchi zu überschätzen, besonders nachdem ich von dem Skeptizismus Schmaus' angesteckt wurde. Das war auch der Grund, weshalb ich die Marchischen Präparate zweimal angefertigt hatte und die Gefrierschnitte und Ergänzungsfärbungen mit Eosin usw. unternahm. Die Nerven wurden auch nach van Gieson gefärbt, und dabei konnte ich manche degenerative Erscheinungen in den Markscheiden konstatieren und an den Querschnitten die verschiedensten anormalen Bildungen der Achsenzylinder sehen. Die Eosin-Hämatoxylinmethode gab übereinstimmende Bilder, die Achsenzylinder waren bald rund, bald viereckig, bald halbmondförmig, auf den Längsschnitten oft pfropfenartig. Mit der fünften Methode von Boris Doinikow konnte ich mich von dem Vorhandensein eines körnigen Protoplasmas um die Schwannschen Kerne überzeugen. Die Achsenzylinder, die bei dieser Methode vortrefflich aussehen, waren teils in pfropfenartiger Form zu beobachten, teils zeigten sie die bekannten konischen Verdickungen. Ich muss hinzufügen, dass die Querschnitte wie ödematös aussahen. Bei allen obengenannten Untersuchungen frappierte mich immerwährend der Zustand des Zellgewebes; ich fand zwar in demselben Blutergüsse, die wahrscheinlich kapillären Ursprungs waren, und die hier und da das Gewebe mehr oder weniger durchtränkten. Es gelang mir auch, analoge aber kleine Blutergüsse zwischen den Schichten des Perineuriums und seltener sogar zwischen dem Perineurium und dem Nerven zu sehen. Die isolierten Rückenmarkswurzeln hatten nach Marchi eine weniger ausgesprochene Reaktion als die peripheren Nerven; ich fand eigentlich keine Nervenfasern, die total schwarz aussahen, aber kleine schwarze Pünktchen (Elzholzsche Körperchen) und grössere Klümpchen waren auch hier vorhanden, ebenfalls ziemlich reichliche Blutergüsse, die man bei

dieser Methode nicht so deutlich unterscheidet. Auch in den Spinalganglien, d. h. in dem umgebenden Zellgewebe, gelang es mir, nach van Gieson Blutergüsse zu konstatieren, die eher an Blutdurchtränkung erinnerten; auf einer Serie der Wurzelschnitte konnte ich einen Bluterguss neben zwei grossen Gefässen verfolgen, ausserdem sah ich unbedeutende Blutergüsse an einem Querschnitt einer Rückenmarkswurzel zwischen den Bindegewebsschichten; an anderen Stellen (in den Ganglien) lagen die Blutergüsse längs den Nervenbündeln zwischen dem derben Bindegewebe mit offenbarer Destruktion derselben. Kurz und gut, es waren bei den Ganglien und Wurzeln beinahe keine Schnitte, an denen man keine Blutergüsse, hauptsächlich in dem Zellgewebe, gefunden hätte. Die Zellen der Ganglien waren auch alteriert; manche waren von Rundzellen umgeben (Neuronophagen), und einige Zellen waren von den Neuronophagen gefressen bis auf kleine Reste des Protoplasmas, das von diesen Gebilden ersetzt war. Nach der Nisslschen Methode waren die tigroiden Körperchen zum Teil geschmolzen, völlige Chromatolyse konnte ich nicht konstatieren. In manchen Zellen war die Körnelung mehr oder weniger an der Zellperipherie intakt geblieben, in anderen, aber nur wenigen Zellen bekam man bedeutende Vakuolen zu Gesicht. Die Kerne waren in vielen Elementen (Hämatoxylin-Eosin) dunkel gefärbt, von dem Nukleolus nicht abgegrenzt und bildeten mit demselben eine geschlossene Masse, andere Zellen hatten einen normalen Kern, manchmal mit einem zerrissenen Kernchen, Ektopie selten, hier und da fehlten die Kerne, aber ohne Zeichen des ehemaligen Nestes derselben; vielleicht sind das diejenigen Elemente, in welchen der Schnitt den Kern noch nicht erreicht hatte. Das Epithel der Zellkapseln ist vermehrt und spielt ohne Zweifel die Rolle der Neuronophagen, denn es gibt Stellen, wo man mit grosser Bestimmtheit das Eindringen des Epithels in die Nervenzelle beobachten kann. Die Neuronophagie ist wahrscheinlich, wie auch andere Autoren meinen (Laignet-Lavastine und Roger Voisin) nur einfach als eine gewöhnliche Terminalerscheinung zu betrachten. Was die Gefässe betrifft, so kann ich nur auf eine Verdickung der Wandungen hinweisen, die dann und wann vorkommt, und zwar auf Kosten der äusseren Schicht.

Zum Schlusse meiner Beschreibung des peripherischen Nervensystems muss ich des Zustandes der Abbauprodukte gedenken. Ich habe schon oben erwähnt, dass ich bei der Marchischen Methode in den Markscheiden, von den schwarzgefärbten Nervenfäserchen abgesehen, viele kleine schwarze Körperchen fand, die ich für Elzholzsche oder μ-Granula Reichs halte, ausserdem sah ich eine Menge π-Granula in den peripherischen Nerven. Reich in seinen hervorragenden Arbeiten, Doinikow und Rachmanow mit ihm haben sich überzeugt, dass die π-Granula kein pathologisches Element, sondern ein normales Abbauprodukt der Markscheiden vom 4.—5. Lebensjahre ab darstellen; aber bei jugend-



lichen Individuen ist ihre Zahl eine sehr geringe, sie wächst mit zunehmendem Alter; in den Nerven der Greise steigt sie ad maximum, wahrscheinlich als Degenerationserscheinung. In vollem Einklange mit diesen Angaben stehen die Resultate meiner letzten mikroskopischen Untersuchung, die eine akute Polyneuritis bei einer jugendlichen Person betrifft (Russki Wratsch. 1914. Nr. 4). Ich fand zwar π-Granula, aber in sehr mässiger Zahl, und im Gegenteil bei einer vorläufigen Untersuchung von Greisennerven eine sehr grosse Zahl derselben. Ich muss nun in diesem meinem Falle hervorheben, dass ich massenhafte Anhäufungen dieser sonderbaren Gebilde fand, die ich weder dem Alter, noch der Abzehrung zuschreiben darf. Die π-Granula lagen meist an den entgegengesetzten Polen der Schwannschen Kerne in deren körnigem Protoplasma, und manchmal schien letzteres beinahe von den π-Granula ersetzt, sehr selten lagen einzelne Granula frei in dem Myelin. Mittels Sudan- und Hämatoxylinfärbung erhielt ich an Gefrierschnitten vortreffliche Bilder; die lipoiden Einlagerungen in den Schwannschen Kernen sind zweifellos, aber auch in dem Marke bekommt man Lipoidtröpfchen zu Gesicht. In den Spinalwurzeln fand ich auch π-Granula, aber ihre Zahl war nicht so bedeutend, vielleicht aus dem Grunde, dass mir hier zur Untersuchung gelegentlich nur Formalinpräparate zu Gebote standen. Die Färbung mit Thionin und 1 proz. Toluidinblaulösung der Müller'schen Präparate ist mir beinahe immer negativ ausgefallen; in den peripherischen Nerven aber wurden die π-Granula an Orthschen Präparaten untersucht. Sudan- und Hämatoxylinfärbung gaben auch hier prächtige Bilder von Lipoidtröpfchen, aber auch in einem geringeren Grade. Nach Rachmanow soll das Plasma der Schwannschen Zellen normalerweise keine Lipoidtropfen enthalten, sie erscheinen nur: „1. Bei grosser Anzahl von π-Granula, 2. bei Stoffwechselkrankheiten, 3. in affizierten Nervenstämmen."

Schliesslich halte ich es für gerechtfertigt, in meinem Fall eine Neuritis anzunehmen, in welche auch die Wurzeln teils mit einbezogen waren. Ob die Neuritis eine primäre Erscheinung ist, oder ob sie eine sekundäre unumgängliche Folge der Blutergüsse in dem Zellgewebe ist, könnte man schwerlich entscheiden. Vielleicht liegt der Ursprung des Prozesses in den Haut- und Muskelendigungen der Nerven (Rolly), — das ist mir auch unmöglich, zu entscheiden. Es gelang mir zwar, ein Muskelfetzchen, das gelegentlich an den Nerven geblieben war, zu untersuchen, aber da waren keine Blutergüsse und auch keine wahrnehmbaren Nervenbündel vorhanden.

Ich wende mich zu dem Rückenmark. Einfache Präparate, mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt, zeigten eine hochgradige Füllung der Gefässe mit Blut, aber durchaus keine Blutergüsse und absolut keine Tendenz zur Emigration weisser Blutkörperchen. Schon an diesen Uebersichtspräparaten stellt es sich heraus, dass viele von den somatochromen



Zellen ihre normale Körnelung behalten haben, in manchen liess sich dieselbe nur an der Peripherie der Zellen erkennen, manche Zellen hatten geschrumpfte Kerne, die knapp anliegende Pia war verdickt. Gefrierschnitte, die mit Sudan-Hämatoxylin bearbeitet waren, zeigten eine ziemlich charakteristische Färbung der Nervenzellen, aber das bezog sich nur auf das Pigment, welches bei dieser so jungen Person in den Rückenmarks- sowie in den Spinalganglienzellen stark ausgeprägt war. Die Urmethode von Nissl gab mir schöne Resultate: nur wenige Zellen zeigten mehr oder weniger fortgeschrittene Chromatolyse, viele behielten ihre schöne Körnelung, die anderen Methoden schienen eine bedeutendere Zahl von lädierten Zellen zu zeigen. Jedenfalls lege ich auf die durch Nissls Methode erzeugten Aequivalentbilder einen sehr grossen Wert und schliesse daraus, dass die Rückenmarkszellen keine hochgradigen Läsionen zeigten. Auch die Kerne waren meist an ihrem Platze; selten Ektopien, selten Schrumpfung derselben. Selbstverständlich wurde auch die Marchimethode angewandt, und durch dieselbe wurde eine ziemlich grosse Zahl alterierter Nervenfasern entdeckt; die grossen somatochromen Zellen waren auch schwarz gefärbt in ihrem Pigmentdiskus in Form nicht zu feiner Körner. In manchen Abschnitten des Rückenmarks (oberer spinaler Teil) sah ich in der Neuroglia Defekte, welche ich keineswegs als Artefakte betrachte. Die Dura mater spinalis ist verdickt, die Pia mater ebenfalls und bietet denselben derbfaserigen Bau dar, wie die oben erwähnten Verdickungen der Pia mater des Gehirns.

Um die Untersuchung des Rückenmarks abzuschliessen, erscheint es mir gerechtfertigt, von einer degenerativen Myelitis zu sprechen, die aber nicht genügend entwickelt war, um bedeutendere Zerstörungen zu erzeugen.

Ich werde keine nutzlosen Hypothesen über die Aetiologie und Pathogenie des oben beschriebenen Falles aufstellen und werde mich begnügen, zum Schlusse meines Artikels noch ein paar Worte zu sagen:

1. Die „Paralysis Landry“ muss als klinische Einheit angesehen werden (Rolly), aber nicht als eine entschiedene Vorherbestimmung der Natur des pathologisch-anatomischen Substrates in jedem gegebenen Falle.

2. Vielleicht werden sich mit der Zeit aus dem klinisch-anatomischen Gemenge ganz abgesonderte Formen entpuppen.

3. Das klinische Bild meines Falles hatte den ausgesprochenen Charakter einer „Paralysis Landry“.

4. Der pathologisch-anatomische Befund ergab eine Neuritis und eine degenerative Myelitis.

5. Dennoch liegt vielleicht der Schwerpunkt des krankhaften Prozesses in den Blutergüssen, die in dem Fettzellgewebe, im derben Bindegewebe in den Spinalwurzeln und um die Nerven und Spinalganglien stattfanden.

6. Letztere stellen den vorherrschenden Teil des anatomischen Bildes dar und könnten vielleicht als das Resultat der Stauungen infolge der Asphyxie betrachtet werden. Aber soviel ich weiss, gehen alle diese Kranken meistens unter schweren asphyktischen Erscheinungen zugrunde, und dennoch ist mir kein analoger Fall aus der Literatur bekannt.

7. Die Vermehrung der π-Granula ist wahrscheinlich in meinem Falle als das Resultat des akuten Prozesses zu betrachten, wenn sie nicht als Abbauprodukte des ehemaligen chronischen Prozesses figurieren (Doinikow, S. 478, berichtet über die Vermehrung der π-Granula in einigen Fällen von Lues cerebrospinalis bei jungen Individuen).

8. Die Natur des vorangegangenen chronischen Prozesses des Nervensystems spielt schwerlich eine wichtige Rolle beim Ausbruche dieser fatalen Erscheinung.

Literaturverzeichnis.

1) Doinikow, Histologische und histopathologische Arbeiten. Herausgegeben von Prof. Nissl und Prof. Alzheimer. Bd. 4. H. 3. — 2) Elzholz (nach Kattwinkel und Kerschensteiner), Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 1903. Abt. 2. S. 46. — 3) Flatau, Neuritis und Polyneuritis. Nothnagels Handb. f. spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 11. — 4) Ikar Wickman, Die akute Poliomyelitis bzw. Heine-Medinsche Krankheit. 1911. — 5) Kerschensteiner, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 1907. Abt. 2. — 6) Krewer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. Sonderabdruck. — 7) Laignet-Lavastine et Roger Voisin, Revue de médecine. 1906. p. 879. — 8) Oppenheim und Siemerling, Archiv f. Psych. Bd. 18. S. 98. — 9) Rachmanow, Journal f. Psych. u. Neurol. Bd. 18. Ergänzungsheft Nr. 5. — 10) Reich, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1903. S. 208; Allgem. Zeitschr. f. Psych. Bd. 66. S. 676; Journal f. Psych. u. Neurol. 1907. S. 244. — 11) Rolly, Münchener med. Wochenschr. Bd. 50. Nr. 31 u. 33. — 12) Schmaus, Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1903. Abt. 2. S. 420.



VI.

Ueber den Einfluss des Pflanzenphosphors auf den Blutbestand.

Von

Dr. **I. M. Wolpe** in Smolensk.

Ueber den Einfluss der organischen Phosphorverbindungen auf den Blutbestand liegen noch sehr wenig Untersuchungen vor. Die Versuche im Laboratorium von Prof. W. I. Danilewski (15), betr. die Wirkung des Lezithins, das bekanntlich unter anderem Glyzerinphosphorsäure enthält, auf die blutbildenden Organe, zeigten, dass nach Injektion von 0,4—0,7 g Lezithin in die Bauchhöhle des Hundes die Steigerung des Hämoglobingehalts 18,5—19,8 pCt. betrug, und die Zahl der roten Blutkörperchen bis auf 1 100 000—1 500 000 stieg. Dies fand auch dann statt, wenn die Versuchstiere qualitativ und quantitativ mangelhaft genährt wurden. Zugleich wurde der H_2O-Gehalt des Blutes bestimmt, und die obengenannten Veränderungen konnten durch keine Schwankungen des Wassergehalts im Blute erklärt werden, da diese Schwankungen äusserst gering waren. Als vorzüglicher Beweis für die günstige Wirkung des Lezithins auf den Blutbestand können die Versuche von Foà (22) dienen. Foà rief künstliche Anämie der Versuchstiere durch Injektionen von Chinin und Pyrolidin hervor und bestimmte danach die Regeneration der Erythrozyten nach Einverleibung von Lezithin und ohne dieselbe. Der Einfluss des Lezithins auf die blutbildenden Organe ist einerseits durch die Vermehrung des Lezithins im Blute und infolgedessen durch Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten selbst und andererseits durch erhöhte Ernährungs- und Stoffwechselprozesse, was freilich auf die Erzeugung der Blutkörperchen günstig einwirkt, zu erklären.

Ueber die Wirkung des Lezithins auf anämische Zustände berichten die Arbeiten folgender Autoren: B. I. Slowzoff (1 und 3), Gilbert und Fournier (22), Serono (22), Houchard (22), Morichau-Beauchant (22) u. a. Der letztere berichtet über gute Resultate von der Verwendung des Lezithins bei Anämie und Kachexie infolge Intoxikationserscheinung, bei Lues und Tuberkulose. Den Ansichten der jüngsten Zeit zufolge spielt das Lezithin auch die Rolle eines Aktivators für die Fermente des menschlichen Körpers und für die Produkte der inneren Sekretion, indem es die Hormone zur Tätigkeit gewissermassen anregt.



Die Versuche von Preston Kyes (21) u. a. zeigten, dass das Lezithin die Rolle eines Aktivators speziell für intrazelluläre Fermente spielt. Den neueren Anschauungen nach werden die Fermente von den Zellen nicht in aktiver Form ausgeschieden, sondern zur Aktivierung der Fermente sind andere Substanzen erforderlich. E. Abderhalden nimmt an, dass das Lezithin bei der Resorption der Nahrungssubstanzen vom Zellenprotoplasma und bei der Assimilierung der exogenen Elemente eine grosse Rolle spielt. Es ist anerkannt, dass die Nukleine des Organismus den Ausgangspunkt der grossen Phosphorsäuremengen darstellen; R. Schmidt hat nachgewiesen, dass bei Anämien die Erhöhung der Phosphorsäureausscheidung mit einer Vermehrung der Kalkausfuhr verbunden ist, ohne von einem weitgehenden Zerfall von Blutbestandteilen oder anderem Körpergewebe begleitet zu sein. Aehnlich besteht es auch bei der Chlorose.

Ganz analog dem Lezithin in chemisch-biologischer Hinsicht verhalten sich sämtliche organische Phosphorverbindungen, hauptsächlich aber der Pflanzenphosphor.

Bevor wir an das eigentliche Thema der vorliegenden Abhandlung herantreten, sei es uns gestattet, einige Bemerkungen über den Gehalt des Blutes an Phosphorverbindungen anzuführen.

Die Analysen des Blutes von C. Schmidt (25) ergaben: in 1000 Teilen Blut ist P_2O_5 (Phosphorsäure) in der Weise verteilt, dass 0,695 pM. P_2O_5 in den Blutkörperchen und 0,071 pM. im Serum beim Manne und 0,643 pM. in den Blutkörperchen und 2,202 pM. im Serum beim Weibe enthalten sind. Ferner sind in 100 Teilen Asche des Blutes 9,36 pCt. P_2O_5 beim Manne und 11,10 pCt. P_2O_5 beim Weibe vorhanden [Verdeil und Henneberg (25)].

Da der Gesamtaschengehalt des menschlichen Blutes von Becquerel und Rodier (25) mit 0,74 pCt. angegeben wird (von C. Schmidt mit 0,788 pCt. bei gesunden Menschen) — im Durchschnitt 0,76 pCt. —, so würde sich, nach den Analysen von Verdeil und Henneberg (25), der Gehalt des Blutes an P_2O_5 auf 0,0711 pCt. bzw. 0,0844 pCt., im Mittel also auf 0,0777 pCt. berechnen lassen.

Nach v. Moraczewski, Dennstedt und Rumpf, Hirschler und v. Terray (25) sind bei Anämie in 1000 Teilen Blut als Maximum 0,350 Teile Phosphor, als Minimum 0,080 Teile, im Durchschnitt 0,210 pM. Phosphor enthalten. Nach Erben (25) sind bei Chlorose als Maximum 0,228 pM., als Minimum 0,206 pM., im Durchschnitt 0,217 pM. P_2O_5 enthalten; bei perniziöser Anämie nach Erben im Durchschnitt 0,403 pM. P_2O_5.

Nach Albu und Neuberg (25) sind in den Erythrozyten 0,109 pCt. P_2O_5 enthalben, im Verhältnis zu der Asche der roten Blutkörperchen.

Was die Verteilung der Aschenbestandteile anbetrifft, so kommt die Phosphorsäure vorwiegend in den Blutkörperchen vor. Die in dem von



Lezithin befreiten Serum enthaltene und als Na_2HPO_4 berechnete Menge von P_2O_5 ist von Sertoli und v. Moraczewski zu 0,002—0,009 pCt. bestimmt worden.

Mit Rücksicht auf die Bindung der Phosphorsäure im Blute ist mit Sicherheit anzunehmen, dass ein grosser Teil, vielleicht der grösste, in organischer Bindung vorhanden ist. Die Blutkörperchen enthalten erhebliche Mengen von Nukleinsäure und Histon, wahrscheinlich als Nukleohiston (Phosphorgehalt = 5,23 pCt.), sowie auch Lezithin. Im Serum finden sich gleichfalls Nukleoproteide und Lezithin.

Nun würde uns die Frage interessieren, wie sich organisch gebundene Phosphorverbindungen im Organismus bzw. im Blute verhalten, und was für ein Schicksal dieselben im tierischen Körper erfahren. Das klassische Beispiel für diese Metamorphose stellt das sogenannte Phytin, mit welchem wir unsere Versuche anstellten, in vorzüglicher Weise dar.

Das Phytin, eine organische Pflanzenphosphorverbindung (Inositphosphorsaures Kalzium und Magnesium), kann nicht als chemische Verbindung von Phosphorsäure und Inosit $(CHOH)_6$, welches bekanntlich der Gruppe der Saccharide angehört, in dieser Form vom tierischen Körper fixiert werden und muss daher einer gewissen Metamorphose unterzogen werden. Es ist anzunehmen, dass als Produkt der Animalisation (d. h. der biologischen Veränderung und Adaptierung für die lebende Zelle) des Pflanzenphosphors in erster Linie das Lezithin gilt; ferner wird das Lezithin im tierischen Organismus unter dem Einfluss der Zellenfermente einerseits in phosphorfreie Fette und andererseits in phosphorenthaltende Stickstoffkörper (Nukleine, Fleischphosphorsäure usw.) umgewandelt; die letzteren sind Produkte der regressiven Metamorphose des Nahrungsphosphors und der Lezithine (Degenerationsprodukte).

Die organische Phosphorinositverbindung ist also, kurz zusammengefasst, der Phosphorreservestoff der grünen Pflanze, welcher auch einen bedeutenden Teil der Phosphornahrungssubstanzen des tierischen Körpers ausmacht. Die Pflanzen, aus denen das Phytin gewonnen wird (Rottannensamen, Sonnenblumenkörner, Hanfsamen, Rübsamen, Sesam, Erbsen, Linsen, Bohnen, Weizen, Mais, Kartoffeln, Lupinen usw.) enthalten keine nennenswerten Mengen von unorganischen Phosphaten; dagegen befinden sich in denselben 70—90 pCt. des gesamten darin enthaltenen Phosphors in Form von Phytin.

Posternak fasste die chemische Struktur des Phytins folgendermassen auf:

```
                     O
                    /
  CH2 — OP =  O Ca
  /                  \
 /                    O
O
 \                    O
  \                  /
  CH  — OP =  O Ca
                     O
```

Doch haben neuere Untersuchungen (z. B. Wlad. Vorbrodt, Bull. de l'acad. des scienc. de Cracovie. Serie A. 1910. p. 414) es höchstwahrscheinlich gemacht, dass das Phytin als ein Ester der Inositphosphorsäure, entsprechend seiner hydrolytischen Zerlegung in Inosit und Phosphorsäure, anzusprechen ist.

Bei hydrolytischer Zerlegung in Inosit und Phosphorsäure (Posternak und Winterstein) ist die chemische Struktur folgende:

$$3\,C_2H_8P_2O_9 + 3\,H_2O = (CHOH)_6 + 6\,H_3PO_4.$$

Nach den Untersuchungen von Suzuki, Yoshimura und Takaishi (16) wird die organische Phosphorverbindung unter dem Einflusse eines spezifischen Enzyms unter Abspaltung von Phosphorsäure zersetzt. Die genannten Autoren haben dieses Enzym „Phytase" genannt und näher untersucht; es wurde als ein phosphorfreier, wasserlöslicher Körper befunden, welcher weder diastatische noch peptische, noch auch tryptische Fermentwirkung ausübt, dagegen Phytin energisch in Phosphorsäure und Inosit spaltet, worauf eine exakte Assimilation des Pflanzenphosphors im Organismus zurückzuführen ist.

Die Wirkung des Pflanzenphosphors bei anämischen Zuständen studierten Gilbert und Lippmann (14 und 18), Jul. Löwenheim (17) und in letzter Zeit der Schreiber dieser Zeilen (8 und 9). Von 11 Fällen ausgesprochener Chlorose, die von A. Gilbert und A. Lippmann (14) mit Pflanzenphosphor (Phytin) behandelt wurden, waren 5 Fälle recht typisch. Die Dauer der Darreichung von Phytin betrug in diesen 5 Fällen 21, 21, 91, 33 und 27 Tage; die Steigerung der Zahl der roten Blutkörperchen war folgende: 1. von 3 340 000 bis 4 200 000, 2. von 2 576 000 bis 4 176 000, 3. von 2 900 000 bis 3 830 000, 4. von 3 500 000 bis 4 650 000, 5. von 3 480 000 bis 4 176 000. In allen Krankengeschichten haben die Autoren die Erhöhung der Zahl der Erythrozyten schon nach einer Woche der Behandlung konstatieren können. Der allgemeine Zustand machte eine parallele Verbesserung durch. Zwei Tatsachen waren besonders durch ihre Konstanz bemerkenswert: rasche Verbesserung des Appetits und Verschwinden der Kopfschmerzen. Zugleich wurde der Schlaf ruhiger und die Gesichtsfarbe bedeutend frischer. Die Verfasser erklären diese Erscheinungen nicht durch spezifische Wirkung des Phytins (welches nur minimale Spuren von Eisen enthält), sondern ausschliesslich durch pharmakodynamischen Einfluss des Präparats auf die Stoffwechselvorgänge. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Anregung des Stoffwechsels dem Organismus eine reichlichere Nahrung aufzunehmen erlaubt und die Verwertung des Eisens der Nahrungsstoffe erleichtert. Es ist daher anzunehmen, dass eine geeignete Eisenverbindung des Pflanzenphosphors (Ferrophytin) dank der Kombination zweier therapeutischer Prinzipien, bei der die eine die Aufnahmefähigkeit des Organismus für die andere erhöht, einen günstigen

Einfluss auf die blutbildenden Organe bei Anämie und Chlorose ausüben würde.

Jul. Löwenheim (17) berichtet über ausgezeichnete Erfolge nach Anwendung von organischem Phosphor bei sehr schwächlichen blutarmen Kranken, bei denen bereits früher erfolglose Behandlung mit Eisenpräparaten angewendet worden war. Es ist ja bekannt, dass zahlreiche anämische Kranke durch Eisen nicht gebessert werden, und dass nur intensiver Stoffwechsel unzweifelhaft einen wesentlichen Einfluss auf die Blutbildung ausübt. Löwenheim stellte bei diesen Patienten genaue Blutuntersuchungen an und hatte mit gutem Erfolge eine Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts nachweisen können. Der Verfasser erhielt folgende Ergebnisse:

Zahl der Erythrozyten vor der Behandlung	Zahl der Erythrozyten nach der Behandlung	Steigerung des Körpergewichts kg	Vermehrung des Hämoglobingehalts pCt.
3 200 000	3 800 000	46—48—51	58—90
3 300 000	3 600 000—3 900 000	42—43,5—45	65—75—95
3 200 000	3 600 000—4 000 000	58—61—64	60—80—100
4 400 000	4 700 000—5 000 000	60—63—66	65—85—100

Ich hatte die Gelegenheit, die günstige Wirkung der Glycerophosphate und in letzter Zeit die des organischen Phosphors bei Neurasthenikern zu untersuchen (cf. Wolpe, Archiv f. Verdauungskrankh. 1911. Bd. 17; Therapeut. Rundsch. [russisch]. 1911. Nr. 22). Die Wirkung äusserte sich in Stärkung der physischen Kräfte, in der Hebung der psychischen Sphäre und Besserung der Stoffwechselprozesse. Der Pflanzenphosphor trägt infolge der verstärkten Oxydation zu einem intensiveren Stoffwechsel in den Gewebselementen der Nervenzelle bei, und ist daher bei Störungen der allgemeinen Ernährung des Nervensystems angezeigt.

Meine Aufmerksamkeit wurde dem „Phytin", das ca. 22,8 pCt. Pflanzenphosphor enthält und von Samen, Knollen und Rhizomen gewonnen wird, gewidmet. Ich unterlasse es, die umfangreiche Literatur über Phytin anzuführen, denn dies würde zu viel Raum und Zeit in Anspruch nehmen, auch würde dadurch die Beleuchtung unseres Problems gar nichts gewinnen. Wer sich für die Geschichte, das Herstellungsverfahren, die chemische Struktur, therapeutische Eigenschaften und Gebrauchsanweisungen des Phytins interessiert, findet in den Dissertationen von W. S. Fedoroff (6), Seite 23—24, A. M. Thyshnenko (7), Seite 10 bis 15, bei P. A. Fedoroff (19) (Die therapeutische Anwendung des Pflanzenphosphors, Russische therap. Rundsch. 1912. Nr. 2—6), in der Monographie von Dr. H. Schaumann (20) (Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 14. Beiheft 8. S. 105—109. Leipzig 1910. Verlag von

J. A. Barth) und in den von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel herausgegebenen Broschüren über Phytin das Nötige.

Phytin wurde von S. Posternak im Jahre 1903 entdeckt und bildet eine organische Phosphorverbindung (saures Kalzium-Magnesiumsalz der Inositphosphorsäure). Ueber die Wirkung des Phytins auf die Verdauungsorgane, speziell auf den Magen, berichten W. S. Fedoroff (6) (l. c.) und Wolpe (8) (Archiv f. Verdauungskrankh. 1911. Bd. 17).

Die Beobachtungen von Rosen (11), Dammann (12), Weissmann (13), Gilbert und Lippmann (18) u. a. beweisen, dass der Pflanzenphosphor ein vorzüglich stimulierendes Mittel ist, und dass die günstige Einwirkung sich im erhöhten Oxydationsprozess und in einer intensiveren Lebenstätigkeit des Zentralnervensystems kennzeichnet.

Um die Einwirkung des Pflanzenphosphors auf den Blutbestand festzustellen, untersuchten wir bei unseren 12 Kranken (Anämie, Chlorose und Neurasthenie) zuerst die gewöhnliche Beschaffenheit des Blutes und stellten die erhaltenen Zahlen den Resultaten der Blutanalysen, die wir nach einer gewissen Zeit des Gebrauches von Pflanzenphosphor erzielten, gegenüber. Das Blut wurde früh nüchtern, wo der Magen unbelästigt von der Verdauung der Eiweisskörper ist, entnommen, und zwar um Ungenauigkeiten im Zählen der Blutkörperchen vorzubeugen. Es war besonders wichtig, den Einfluss des Pflanzenphosphors auf den Prozess der Bildung der Leukozyten, die eine grosse Rolle in allen physiologischen und pathologischen Prozessen (Immunität, Fermentation, Entzündung und Regeneration) spielen, festzustellen. Wir untersuchten das spezifische Gewicht des Blutes, den Hämoglobingehalt, die Zahl der roten und weissen Blutkörperchen und die Verteilung der Leukozyten nach ihrer Klassifikation.

Tabelle I.

Fall	Gewöhnlicher Blutbestand				Blutbestandsänderung unter dem Einflusse des Pflanzenphosphors									
	Spezifisches Gewicht des Blutes	pCt. Hämoglobin nach Fleischl	Zahl der Erythrozyten in 1 cmm	Zahl der Leukozyten in 1 cmm	Verbrauch von Phytin in Gramm	Spezifisches Gewicht des Blutes	pCt. Hämoglobin nach Fleischl	Zahl der Erythrozyten in 1 cmm	Zahl der Leukozyten in 1 cmm	Verbrauch von Phytin in Gramm	Spezifisches Gewicht des Blutes	pCt. Hämoglobin nach Fleischl	Zahl der Erythrozyten in 1 cmm	Zahl der Leukozyten in 1 cmm
I	1,055	95	4 980 000	8300	20	1,056	97	5 060 000	8450	45	1,056	96	5 095 000	8720
II	1,050	84	4 400 000	8150	30	1,052	88	4 710 000	8390	58	1,054	90	4 830 000	8960
III	1,054	92	4 750 000	9050	25	1,055	94	4 904 000	10540	46	1,058	97	4 890 000	11050
IV	1,047	72	3 820 000	7600	15	1,047	75	3 910 000	8100	40	1,048	79	4 105 000	8250
V	1,046	70	4 875 000	7540	28	1,047	72	4 907 000	7880	54	1,047	74	5 004 000	8300
VI	1,050	85	4 920 000	8200	16	1,050	86	4 970 000	8370	48	1,050	86	4 845 000	9200
VII	1,038	58	3 300 000	6400	32	1,044	63	3 650 000	6750	65	1,044	67	3 803 000	7150
VIII	1,054	90	4 825 000	10500	40	1,054	90	4 750 000	12040	65	1,054	91	4 806 000	12840
IX	1,049	80	3 648 000	9120	24	1.049	80	3 660 000	9500	62	1,050	85	3 715 000	9820
X	1,047	75	3 612 000	8400	26	1,048	78	3 850 000	8700	54	1,049	80	3 908 000	9180
XI	1,045	68	3 780 000	7530	38	1,047	70	3 925 000	7890	72	1,047	71	4 030 000	8270
XII	1,035	52	2 800 450	5840	35	1,038	58	3 090 000	5900	68	1,044	66	3 240 000	6400



Die Tabelle I charakterisiert deutlich den Einfluss des Pflanzenphosphors auf die Zahl der Erythrozyten, auf den Hämoglobingehalt und auf das spezifische Gewicht des Blutes unserer Kranken.

Tabelle II.

Fall	Gewöhnlicher Blutbestand							Blutbestandsänderung unter dem Einflusse des Pflanzenphosphors								
	Zahl der Leukozyten in 1 cmm	Polynukleare (neutrophile)	Mononukleare	Uebergangsformen	Lymphozyten	Eosinophile	Mastzellen (basophile)	Verbrauch von Phytin in g	Zahl der Leukozyten in 1 cmm	Polynukleare (neutrophile)	Mononukleare	Uebergangsformen	Lymphozyten	Eosinophile	Mastzellen (basophile)
I	8300	5825 70,2 %	75 0,9 %	190 2,3 %	1840 22,2 %	310 3,7 %	60 0,7 %	45	8720	6080 70 %	70 0,8 %	350 4 %	2000 22,7 %	175 2 %	45 0,5 %
II	8150	5840 72 %	80 1 %	240 3 %	1560 19,2 %	390 4,3 %	40 0,5 %	58	8960	6720 75 %	90 1 %	315 3,5 %	1480 16,6 %	325 3,6 %	30 0,3 %
III	9050	6165 68,5 %	85 0,9 %	175 2 %	2120 23,5 %	450 4,5 %	55 0,6 %	46	11050	7990 72,3 %	80 0,7 %	295 2,7 %	2300 20,8 %	330 3 %	55 0,5 %
IV	7600	5250 69 %	75 1 %	300 4 %	1575 20,8 %	340 4,4 %	60 0 8 %	40	8250	5855 71 %	85 1 %	330 4 %	1765 21,5 %	150 1,8 %	65 0,7 %
V	7540	5475 72,6 %	75 1 %	275 3,6 %	1575 21 %	110 1,4 %	30 0,4 %	54	8300	6140 74 %	120 1,5 %	335 4 %	1580 19 %	85 1 %	40 0,5 %
VI	8200	5655 69 %	85 1,03 %	160 2 %	2050 25 %	195 2,27 %	55 0,7 %	48	9200	6920 75,2 %	90 1 %	385 4,3 %	1625 17,5 %	135 1,5 %	45 0,5 %
VII	6400	4545 71,1 %	60 0,9 %	235 3,7 %	1325 20,7 %	200 3,1 %	35 0,5 %	65	7150	5435 76 %	65 0,9 %	295 4,1 %	1185 16,6 %	140 2 %	30 0,4 %
VIII	10500	7390 70,3 %	100 1 %	320 3 %	2370 22,6 %	280 2,7 %	40 0,4 %	65	12840	9720 75,7 %	100 0,8 %	350 2,7 %	2325 18,1 %	295 2,3 %	50 0,4 %
IX	9120	6310 69,2 %	95 1 %	365 4 %	2000 22 %	305 3,3 %	45 0,5 %	62	9820	7170 73 %	95 1 %	300 3 %	2065 21 %	150 1,5 %	40 0.5 %
X	8400	6130 73 %	80 0,9 %	280 3,3 %	1700 20,2 %	160 2 %	50 0,6 %	54	9180	7065 77 %	85 0,9 %	375 4,1 %	1480 16,1 %	130 1,4 %	45 0,5 %
XI	7530	5070 67,3 %	75 1 %	210 2,8 %	1850 24,6 %	295 3,9 %	30 0,4 %	72	8270	5985 72,4 %	75 0,9 %	255 3,1 %	1700 21,6 %	220 2,7 %	35 0,3 %
XII	5840	4320 74 %	60 1,03 %	175 3 %	1090 18,6 %	155 2,67 %	40 0,7%	68	6400	4800 75 %	60 1 %	190 3 %	1225 19 %	95 1,5 %	30 0,5 %

Die Tabelle II berichtet über den Einfluss des Pflanzenphosphors auf die Zahl und Klassifikation der weissen Blutkörperchen.

Aus den Ergebnissen der Blutuntersuchung bei unseren Kranken sehen wir auf den ersten Blick die Vermehrung der Formelemente des Blutes und die Erhöhung des Gehaltes an Hämoglobin; das spezifische Gewicht des Blutes ist zugleich ebenfalls unter dem Einflusse des Pflanzenphosphors gestiegen.

Die Dauer der Darreichung von Pflanzenphosphor betrug bei unseren Kranken durchschnittlich 65 Tage. Im Laufe dieser Zeit wuchs die Zahl der Erythrozyten bis auf 50000—440550 auf 1 cmm heran, was, wie in unseren Fällen, 5,7 pCt. ausmacht. Die Zahl der Leukozyten wurde unter dem Einflusse des Pflanzenphosphors erheblich mehr erhöht: in demselben Zeitraum wuchs die Zahl der Leukozyten bis auf 420—2340 in 1 cmm, d. h. um etwa 10,6 pCt. Solch eine Vermehrung von weissen Blutkörperchen kann man relative Hyperleukozytose nennen. Man muss auch annehmen, dass parallel mit der Vermehrung der Leukozyten

auch die Phagozytose erheblich gehoben wurde. Was den Einfluss des Pflanzenphosphors auf die Verteilung der Leukozyten selbst anbetrifft, so haben wir folgende Tatsachen konstatieren können: die Zahl der Polynuklearen wurde auffallend vermehrt (von 1 pCt. bis 6,2 pCt.), durchschnittlich auf 3,7 pCt.; die Zahl der Uebergangsformen wurde ebenfalls vermehrt, durchschnittlich auf 0,6—0,7 pCt. (0,3—2,3 pCt.); die Zahl der Eosinophilen war gesunken; die Zahl der Mononuklearen, der Lymphozyten und der Mastzellen blieb dagegen unverändert, nur in einigen Fällen (II, VI, VII, VIII, X und XI) war die Zahl der Lymphozyten nach Eingabe von Pflanzenphosphor gesunken.

Was die Menge des Bluthämoglobins anbelangt, so wuchs dessen Gehalt durchschnittlich beinahe um 7 pCt.

Ohne Zweifel wirkt der Pflanzenphosphor, sowie das Lezithin, stimulierend auf die Tätigkeit der Blutzeugungsorgane. Eine solche Besserung des Blutbestandes muss natürlich auch zur Stärkung des Organismus beitragen und dadurch auch die Ernährungsprozesse fördern. Auf diese Weise wird der Organismus bedeutend widerstandsfähiger. Es ist anzunehmen, dass dank der Einführung des Pflanzenphosphors der Gehalt an Lezithin im Organismus zunimmt, wodurch die Immunisationsfähigkeit des Organismus und der Opsonine-Index gehoben wird. Auf diese Weise wäre es möglich, dass durch den Ersatz des vom Organismus im Kampfe gegen verschiedenartige schädliche Einflüsse verwendeten Phosphors, sowie durch Behebung der Ursachen zentralen Charakters, welche vasomotorische und trophische Störungen des Kreislaufs und der blutbildenden Organe hervorrufen, ein mächtiger Faktor zur Hebung der Immunitätsfähigkeit des Organismus ermittelt wäre.

Eine kolossale Rolle spielen in diesem Vorgange die Leukozyten. Durch die amöboiden Bewegungen und durch Ausstrecken von Pseudopodien besitzen die weissen Blutkörperchen die Fähigkeit, Fremdkörper verschiedenster Art in sich aufzunehmen und in irgend ein Organ teils zur Deponierung, teils zur Sekretion fortzuschaffen [nach Metschnikoff „Hämomakrophagen“ („Lymphomakrophagen“) genannt; identisch teils den grossen Lymphozyten, teils den Uebergangsformen.]. Jaques Charles weist darauf hin, dass die Leukozyten sehr reich an Nuklein sind, und dass diese Substanz innerhalb der Zellen organische Verbindungen einzugehen vermag, und könnte man annehmen, dass die Nukleinsäure der Leukozytenkerne besondere chemische Funktionen erfüllt, und dass damit auch die Lymphozyten im Stadium der Kleinheit, wo der Kern fast die ganze Zelle ausmacht, dank ihrem Reichtum an Nukleinsäure besondere Funktionen (Kernfunktionen) ausführen. Nuklein ist bekanntlich eine Phosphor-Protein-Verbindung, die 5 pCt. Phosphor enthält, und welche durch Alkalilauge in Protein und Nukleinsäuren

zerlegt wird. Die Nukleinsäuren werden durch ein Ferment „Nuklease", das in der Darmwand produziert wird, in Nukleinbasen zerlegt und tragen auf diese Weise zum Aufbau und Bereicherung der Blutelemente bei. Ausserdem besitzen noch die Leukozyten eine proteolytische, fettspaltende und amylolytische Fermentwirkung und üben während der Verdauung eine Eiweiss resorbierende, assimilierende und transportierende Tätigkeit aus. Endlich müssen wir mit Buchner, Bordet, Ehrlich, Morgenroth und Metschnikoff annehmen, dass die Granula der mehrkernigen Leukozyten spezifische Sekretionsprodukte sind, welche zur Neutralisierung der wichtigen Stoffwechselprodukte der Bakterien und ihrer Toxine bestimmt sind. Diese antitoxischen Fermente werden entweder von den lebenden Leukozyten in das Plasma sezerniert oder, wahrscheinlicher, durch den Zerfall der Leukozyten im Plasma gebildet. Somit sind die Leukozyten nicht lediglich Schutzorgane gegen eingedrungene Bakterien, sondern entfalten auch innerhalb der physiologischen Grenzen eine alltägliche vielseitige resorbierende, transportierende und assimilierende Tätigkeit. Die Ausnahme bilden nur die Lymphozyten, welche den neueren Anschauungen nach weder proteolytische Fermente, noch Oxydasen enthalten (angeblich aber Lipasen).

Ich möchte noch einige Worte über Phosphoreisenverbindung und über das physiologische Verhalten derselben im Organismus bemerken. Nach Arnold verhält sich das Eisen folgendermassen: erstens können Eisenkörner als solche aufgenommen und in den Leukozyten erhalten bleiben, oder zur Lösung gelangen und wieder ausgefällt werden; zweitens kann Eisen gelöst aufgenommen und in den Leukozyten ausgefällt werden, und drittens kann es von den Plasmosomen gebunden und synthetisch in eisenführende Granula der mehrkernigen Leukozyten umgesetzt werden. Nach Arnold findet sich die Fe-Reaktion hauptsächlich an eosinophilen Zellen. Was den Pflanzenphosphor bzw. Phytin anbetrifft, so hat das Phytin bekanntlich die eigentümliche Eigenschaft, mit Fe_2Cl_6 quantitativ gefällt zu werden, trotzdem es ein Abkömmling der Orthophosphorsäure ist. In Russland wird neuerdings unter dem Namen „Ferrophytin" ein in Gegenwart von Eiweiss gefälltes phytinsaures Eisen in den Handel gebracht, und soll dieses Präparat nach den neuesten Angaben tatsächlich klinisch noch stärker wirken, als Phytin, insbesondere in Bezug auf die Appetitanregung. Die Fällung wird in Gegenwart eines Schutzkolloids (Eiweiss) vorgenommen, und es entsteht dadurch ein chemischer Körper — Ferrophytin. Ferrophytin löst sich nicht in verdünnten Säuren, greift daher den Magen nicht an; im Magen wird nur das Eiweiss (Schutzkolloid) peptonisiert. In schwachen Alkalien, d. h. bei Alkalinität des Darmes, wird „Ferro-Phytin" kolloidal aufgelöst. Starke Alkalien geben eine Fällung von Fe_2OH_6. Versuche an Pawlowschen Hunden haben bewiesen, dass Ferrophytin vollständig resorbiert wird. Nach den neuesten Angaben soll „Ferro-Phytin" klinisch

noch stärker als Phytin wirken, besonders appetitanregend. Dosierung von Eisenphytin: 0,6—1,0 g täglich in Kapseln à 0,2 g. Das Präparat stellt ein gelblich-braunes feines Pulver dar, welches stark wasserentziehend wirkt, und darf daher nicht lose eingenommen werden (weil es Reizung der Schleimhäute hervorrufen kann), sondern muss in Form von Tabletten, Kapseln, Granules eingenommen werden.

In späteren Untersuchungen werden wir noch auf die Wirkung des „Ferro-Phytins" bei Anämie und den Einfluss auf den Blutbestand zurückkommen.

Die weiteren Beobachtungen werden folgende Fragen betreffen: 1) Veränderung des Blutplasmavolums unter dem Einflusse des Pflanzenphosphors, 2) Veränderung des Volums der Formelemente, 3) Alkalinität des Blutes, 4) Veränderung des Prozent-Gehalts von H_2O des Blutes und des Plasmas, 5) Veränderung des Zuckergehalts im Blute, 6) Aschengehalt, 7) Quantität der organischen Substanzen des Blutes und 8) Veränderung des Gasegehaltes (CO_2, O, N) unter dem Einflusse des Pflanzenphosphors.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen:

1. die Zahl der Formelemente des Blutes, besonders der Leukozyten, und auch die Prozentmenge des Hämoglobins wächst unter dem Einfluss des Pflanzenphosphors;
2. die Zahl der Erythrozyten wuchs bis 5,7 pCt. an;
3. die Zahl der Leukozyten stieg um 10,6 pCt.;
4. die Veränderung der Klassifikation der Leukozyten äusserte sich folgendermassen: die Zahl der Polynuklearen erhöhte sich bis auf 3,7 pCt., die Zahl der Uebergangsformen stieg bis auf 0,6—0,7 pCt.; die Zahl der Eosinophilen dagegen wurde verringert, während die Zahl der Mononuklearen, der Lymphozyten und der Mastzellen unverändert blieb; und
5. der Hämoglobingehalt des Blutes vermehrte sich auf 7 pCt.

Literatur-Verzeichnis.

1) B. I. Slowzow, Die biologisch-therapeutische Bedeutung der Lezithine. Mitteil. d. Kaiserl. militär-med. Akad. 1906. Bd. 12. — 2) Morichau-Beauchant, Etude thérapeutique sur la lécithine. Thèse de Paris. 1901. — 3) B. I. Slowzow, Die Wirkung des Lezithins auf den Stoffwechsel. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1908. Bd. 8. — 4) M. D. Iljin, Russki Wratsch. 1906. Nr. 13. — 5) M. Lifschütz, Ueber die Wirkung einiger Produkte regressiver Metamorphose auf den Blutdruck. Dissert. Nr. 22. St. Petersburg. 1910. — 6) W. S. Fedoroff, Dissert. Nr. 19. St. Petersburg. 1907. S. 23—24. — 7) A. M. Tyshnenko, Dissert. Nr. 11. St. Petersburg. 1909. S. 10—15. — 8) I. M. Wolpe, Arch. f. Verdauungskrankh. 1911. Bd. 17. — 9) I. M. Wolpe, Russ. Therap. Rundschau. 1911. Nr. 13. — 10) S. Posternak,



Académie de Méd. 1903. 20 Juilliet. — 11) R. Rosen, Fortschr. d. Med. 1908. Nr. 26. — 12) Dammann, Deutsche med. Zeitung. 1908. Nr. 80. — 13) Weissmann, Therap. Monatsh. 1908. September. — 14) Gilbert und Lippmann, La Presse méd. 1904. Nr. 73. — 15) W. J. Danilewski, Charkower med. Journ. 1906. Nr. 1. — 16) Suzuki, Yoshimura und Takaishi, Ref. Chem. Zentralbl. 1907. Bd. 2. S. 1637. — 17) Jul. Löwenheim, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 47. — 18) Gilbert und Lippmann, La Presse méd. 1911. Nr. 69. — 19) P. A. Fedoroff, Russ. Therap. Rundschau. 1912. Nr. 2—6. — 20) H. Schaumann, Beiheft 8 zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Leipzig 1910. Bd. 14. S. 105—109. — 21) Preston Kyes, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. — 22) Foà, Gilbert und Fournier, Serono und Houchard, zit. nach M. Lifschütz (5). — 23) Prakt. Wratsch. 1910. 11. April. — 24) Gilbert und Posternak, L'oeuvre méd. chirurg. 1903. Nr. 36. 1. Dez. — 25) Albu und Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin 1906.

VII.

Aus der IIIB-Abteilung des Kindlein-Jesu-Krankenhauses zu Warschau
(Vorstand: Privatdozent Dr. W. Janowski).

Ergebnisse der bakteriologischen Blutuntersuchung in 50 Fällen von Abdominaltyphus.

Von

Dr. **Stanislaus Saski,**
Assistenten der Abteilung.

Während der letzten Jahre wurde in der unter Leitung des Herrn Doz. Janowski stehenden Abteilung in sämtlichen auf Abdominaltyphus verdächtigen Fällen neben der Gruber-Widalschen Reaktion auch die Blutaussaat angestellt. In den meisten Fällen wurde das stets durch Venenpunktion entnommene Blut nach dem Castellanischen Verfahren in Kolben mit 150 bis 200 ccm Peptonbouillon verimpft. Seltener wurde es nach Schottmüller mit verflüssigtem Agar gemischt und zu Platten gegossen. In einigen Fällen wurde endlich die Anreicherungsmethode von Kayser-Conradi herangezogen.

Die aus dem Blute gezüchteten Stämme wurden mittels Züchtung auf geeigneten Nährböden und Agglutinationsprüfung mit hochwertigem Typhusserum identifiziert. Es sei gleich an dieser Stelle bemerkt, dass sich alle gezüchteten Stämme als typische Eberth-Gaffkysche Typhusbazillen erwiesen. Kein einziges Mal hatte ich mit einem Para- oder Metatyphusstamm zu tun.

Die Gruber-Widalsche Reaktion mit dem Patientenserum wurde makroskopisch mit 24 Stunden alten, lebenden Agarkulturen von Typhus- und Paratyphusbazillen A und B angestellt. In einigen Fällen wurde auch das Agglutinationsvermögen des Serums gegen den herausgezüchteten (homologen) Stamm geprüft. Als positiv bezeichne ich die Agglutination, wenn das Serum in der Verdünnung 1 : 100 noch wahrnehmbar reagierte.

Nachstehend berichte ich über Ergebnisse der bakteriologischen Blutuntersuchung und Agglutination in 50 Fällen von Abdominaltyphus, wobei bemerkt sei, dass in einigen Fällen beide Verfahren mehrfach wiederholt worden sind, so dass im ganzen die Blutkultur 55 mal, die Agglutination 54 mal ausgeführt wurde.

In der Tabelle I sind die die Blutkultur und Agglutination betreffenden Daten mit Berücksichtigung der Krankheitsperiode zusammengestellt.



Tabelle I.

Krankheitswoche	Blutkultur			Agglutination		
	Zahl der Untersuchungen	Zahl der positiven Befunde	pCt.	Zahl der Untersuchungen	Zahl der positiven Befunde	pCt.
1.	2	2	—	2	2	—
2.	19	11	57,8	18	8	44
3.	21	10	47,6	21	13	61,9
4.	10	3	30	10	9	90
Rezidive	3	2	—	3	3	—
Zusammen	55	28	50,9	54	35	64

Die gesamte Zahl der 28 positiven Blutkulturen wurde bei 28 einzelnen Kranken erzielt, so dass der positive Bazillenbefund im allgemeinen 56 pCt. der untersuchten Fälle beträgt.

Zur Erläuterung der Tabelle I muss hinzugefügt werden, dass ich 6mal in der zweiten Krankheitswoche und 2mal in der dritten ein positives Resultat der Blutimpfung bei negativer Gruber-Widalschen Reaktion feststellen konnte. Umgekehrt, d. h. eine positive Agglutination bei negativem Bazillenbefunde erhielt ich 3mal in der zweiten Woche, 5mal in der dritten und 6mal in der vierten.

Was den Zusammenhang zwischen Bakteriämie und Schwere des Verlaufes bei Typhus abdominalis anbetrifft, so sind diesbezüglich die Meinungen verschiedener Verfasser nicht übereinstimmend. Einige, wie z. B. Kathe[1]), Kayser[2]), Z. Orlowski[3]), Stühlern[4]), äussern sich in dem Sinne, dass die Intensität und Dauer der Bakteriämie in geradem Verhältnisse zur Schwere des Falles steht. Andere, zu denen Gennari[5]) gehört, konnten in ihren Beobachtungen kein derartiges Verhältnis ermitteln. Stühlern behauptet auf Grund seiner Beobachtungen, dass in schweren Fällen die Typhusbazillen meistenteils im Laufe der dritten Krankheitswoche aus dem Blute verschwinden. In mittelschweren Fällen schwinden sie um die Mitte der zweiten Woche und in leichten Fällen kann das Blut schon am Anfange der zweiten Woche bakterienfrei sein.

In Anbetracht dieser Angaben teilte ich die von mir untersuchten Fälle in drei Gruppen nach der Schwere des klinischen Verlaufes der Krankheit ein. Die Zahl der positiven Blutkulturen in jeder Gruppe ist in Tabelle II veranschaulicht.

Auf Grund der von mir erzielten Ergebnisse der Blutkultur und Gruber-Widalschen Reaktion komme ich zu folgenden, im allgemeinen mit denen anderer Autoren übereinstimmenden Schlüssen:

1) H. Kathe, Zentralbl. f. Bakt. 1910. I. Orig. Bd. 55. S. 402.

2) H. Kayser, Zentralbl. f. Bakt. 1906. I. Orig. Bd. 42. S. 185.

3) Z. Orlowski, Przeglad Lekarski. 1904. Nr. 19.

4) V. R. Stühlern, Zentralbl. f. Bakt. 1907. I. Orig. Bd. 44. S. 178. 1908. Bd. 47. S. 393.

5) C. Gennari, Rif. Med. 1907. Nr. 41. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1907. Bd. 40.

Tabelle II.

1. Schwere Fälle.

	Zahl der Untersuchungen	Zahl der positiven Befunde
1. Woche	2	2
2. „	5	4 = 80 pCt.
3. „	7	5 = 71 „
4. „	2	1
Zusammen	16	12 = 75 pCt.

2. Mittelschwere Fälle.

	Zahl der Untersuchungen	Zahl der positiven Befunde
1. Woche	0	—
2. „	5	4 = 80 pCt.
3. „	5	2 = 40 „
4. „	2	1
Rezidive	1	0
Zusammen	13	7 = 53 pCt.

3. Leichte Fälle.

	Zahl der Untersuchungen	Zahl der positiven Befunde
1. Woche	0	—
2. „	9	3 = 33 pCt.
3. „	9	3 = 33 „
4. „	6	1 = 16 „
Rezidive	2	2
Zusammen	26	9 = 34 pCt.

1. Im Verlaufe des Unterleibstyphus befinden sich sehr oft Typhusbazillen im kreisenden Blute.

2. Diese Bakteriämie stellt ein fast konstantes Vorkommnis in der ersten Krankheitswoche dar und erlischt im Laufe der nächsten Wochen.

3. In manchen sogar leichten Typhusfällen können Typhusbazillen während der ganzen Fieberperiode im Blute nachgewiesen werden.

4. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Bakteriämie und Schwere der Krankheit, indem sich Typhusbazillen in schweren und mittelschweren Fällen in der zweiten bzw. dritten Woche im Blute noch recht oft befinden, während sie bei leichtem Verlaufe in der vorwiegenden Mehrzahl der Fälle in der zweiten Woche nicht mehr im Blute nachgewiesen sein können.

5. Aus dem Vergleiche der durch Blutaussaat erzielten Resultate mit denen der Widalschen Reaktion ergibt sich, dass noch im Laufe der zweiten Woche die Blutkultur einen höheren Prozentsatz positiver Befunde aufweist als die Agglutination. (Das Gesagte bezieht sich ohne Zweifel auch auf die erste Woche, ich halte mich aber wegen meines geringen Materials nicht für berechtigt, darüber irgendwelche bindende Schlüsse zu ziehen.) Von der zweiten Woche ab sind die Beziehungen gerade umgekehrt. Dementsprechend muss man die bakteriologische Blutuntersuchung als die zuverlässigste diagnostische Untersuchungsmethode der frühen Stadien des Unterleibstyphus anerkennen, die Agglutination dagegen als die der späteren Stadien.

VIII.

Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Berlin-Reinickendorf.

Ueber Tuberkelbazillen im strömenden Blut
und die Bedeutung des Tierversuchs für ihren Nachweis.

Von

Prof. **Felix Klemperer.**

Die Geschichte der tuberkulösen Bazillämie reicht in die Zeit vor Entdeckung des Tuberkelbazillus zurück. Villemin berichtete bereits 1868, dass durch das Blut tuberkulöser Leichen die tuberkulöse Erkrankung auf Kaninchen sich übertragen lässt, und Baumgarten beobachtete 1881 nach Ueberimpfung von Blut tuberkulöser Tiere in die vordere Augenkammer bei Kaninchen die Entwicklung lokaler und allgemeiner Tuberkulose. Auch Weigerts klassische Arbeit über „Venentuberkel und ihre Beziehungen zur tuberkulösen Blutinfektion" (1882) fällt vor Robert Kochs Entdeckung.

Nach Auffindung des Tuberkelbazillus berichtete zuerst Heller auf der Naturforscherversammlung in Freiburg (1883) über das Vorkommen von Tuberkelbazillen im Blute einer an Miliartuberkulose gestorbenen Patientin und 1884 veröffentlichte Weichselbaum (1) seine systematischen Untersuchungen, bei denen er Tuberkelbazillen im Leichenblute, in Endokardauflagerungen und in Plazentargefässen an Miliartuberkulose Verstorbener gefunden hatte. In demselben Jahre noch konstatierten dann Meisel und Lustig (2), und bald darauf Rütimeyer und Sticker (3) auch intra vitam Tuberkelbazillen im Blute bei Miliartuberkulose. Seither galt allgemein die Anschauung, dass Tuberkelbazillen im Blute regelmässig bei Miliartuberkulose, aber auch nur bei dieser, vorkommen.

Im Jahre 1891, auf der Höhe der Tuberkulinbegeisterung, teilte Liebmann (Triest) (4) mit, dass er in 9 unter 30 Fällen von chronischer Tuberkulose, deren Blut vorher keine Tuberkelbazillen enthalten hatte, nach einer Tuberkulininjektion Tuberkelbazillen im Blute gefunden habe. Da namhafte Untersucher [Ewald, P. Guttmann und Ehrlich, Prior, Kossel (5)] diesen Befund nicht bestätigten, fand Liebmanns Angabe keinen Glauben und man schloss sich allgemein der Deutung Kossels an, dass es sich in Liebmanns Präparaten um Verunreinigungen gehandelt habe.

Erst von 1903 ab beginnen Mitteilungen über den Befund von Tuberkelbazillen im Blute bei chronischer Tuberkulose. Zuerst von



französischen Autoren: von Besançon, Griffon und Philibert (6) (1903), von Jousset (7), welcher 1904 mittels seiner Methode der Inoskopie 3mal Bazillen im Blute unter 15 Fällen von vorgeschrittener Lungentuberkulose fand, von Lesieur (8) (1904), der in dem Zentrifugat des mittels Blutegels entnommenen Blutes 6mal unter 30 Fällen Tuberkelbazillen konstatierte, von Gary (9), welcher 5mal unter 35 Fällen auch durch den Tierversuch positive Resultate erhielt.

In Deutschland wies Lüdke (10) 1906 durch Verimpfung von 5—10 ccm aus der Armvene entnommenen Blutes auf Meerschweinchen unter 14 Fällen von schwerer Lungentuberkulose 3mal Tuberkelbazillen im Blute nach und in den folgenden Jahren stellten namentlich G. Liebermeisters (11) umfassende und gründliche Untersuchungen die Tatsache eines häufigeren Vorkommens von Tuberkelbazillen im strömenden Blute sicher; innerhalb der letzten 20 Lebenstage fand Liebermeister bei Phthisikern in drei Viertel, 20—80 Tage vor dem Tode in der Hälfte aller Fälle, mehr als 80 Tage ante exitum in 35 pCt. durch den Tierversuch Bazillen im Blute.

Einen grösseren Umfang nahm die Literatur über diese Frage an, als 1908 und 1909 Stäubli-Schnitter und Rosenberger ihre Methoden zum direkten Nachweis von Parasiten im Blute bekannt gaben. Stäubli (12) löste das Blut in 3proz. Essigsäure und färbte die Bakterien in dem durch Zentrifugieren gewonnenen Niederschlage; Schnitter (13) kombinierte Stäublis Methode mit dem Antiforminverfahren. Rosenberger (14) versetzte das frische Blut zur Verhütung der Gerinnung mit Natriumzitratlösung, zentrifugierte dann und machte ebenfalls von dem Niederschlag teils unmittelbar, teils nach Antiforminbehandlung Färbepräparate.

Zahlreiche Untersuchungen wurden mittels dieser Methoden angestellt und die Befunde von Bazillen im Blute wurden nun immer häufiger. Während Schnitter und Treupel (15) noch bei 17 Lungentuberkulosen im 3. Stadium 8mal (= 47 pCt.), bei 9 Fällen des 2. Stadiums 2mal (= 22 pCt.) und bei 8 Fällen im 1. Stadium keinmal (= 0 pCt.) einen positiven Befund erhoben, Lippmann (16) unter 15 Fällen des 3. Stadiums 8mal (= 53 pCt.), unter 9 Fällen des 2. Stadiums 3mal (= 33 pCt.) Bazillen fand und auch Jessen und Rabinowitsch (17) nur 12mal unter 36 Fällen Tuberkelbazillen im Blute konstatierten, fand Duchinoff (18) in 78 pCt. der untersuchten Fälle von chirurgischer Tuberkulose, Forsyth (19) bei 10 offenen Tuberkulosen 10mal, dagegen bei 2 geschlossenen Tuberkulosen keinmal Bazillen im Blute und Rosenberger (14) endlich konstatierte bei 49 Tuberkulösen, darunter 23 initialen Fällen, in 100 pCt. Bazillen im Blute; auch Koslow (20), der 1910 über die Untersuchung von 100 Fällen berichtete, hatte bei allen Tuberkulösen Bazillen im Blute gesehen, während er sie bei 20 Gesunden bzw. Nichttuberkulösen in keinem Falle gefunden hatte.



Aber auch diese Resultate wurden noch übertroffen. Kurashige (21) fand nicht nur bei 155 Fällen von Lungentuberkulose aller Stadien, darunter leichten, selbst blos suspekten Fällen, regelmässig Bazillen im Blute, sondern auch 20mal unter 35 anscheinend Gesunden (Aerzten und Pflegerinnen) und zwei andere japanische Autoren, Suzuki und Takaki (22), behaupteten gar auf Grund eines positiven Untersuchungsergebnisses bei 471 unter 478 untersuchten Tuberkulösen und 28 unter 54 Gesunden ein Parallelgehen von positiver Pirquet-Reaktion und Vorhandensein von Tuberkelbazillen im Blute. Und diese überraschenden Resultate wurden von deutscher Seite bestätigt: Liebermeister (23) fand ausser bei 26 unter 28 Tuberkulösen auch bei mehr als 70 Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden säurefeste Bazillen im Blute, K. Kennerknecht (24) wies bei 68 Kindern mit klinisch nachweisbarer Tuberkulose in allen Fällen, unter 20 suspekten Kindern 18mal und unter 31 an anderen Krankheiten Leidenden 23mal, Rumpf (25) ausser bei 25 Tuberkulösen, fast nur leicht Kranken, auch bei 6 früher Kranken und bei 7 Gesunden Tuberkelbazillen im Blute durch mikroskopische Untersuchung nach.

Die zahlreichen Kritiken und Nachuntersuchungen, welche diesen aufsehenerregenden Mitteilungen in den letzten 2 Jahren zuteil geworden sind, führe ich im einzelnen nicht an — die umfangreiche Literatur ist in dem kritischen Sammelreferat von E. Fraenkel (26), sowie besonders auch in der kürzlich erschienenen Arbeit von Ed. Kahn (27) zusammengestellt — sondern wende mich meinen eigenen Untersuchungen zu, die ebenfalls durch die Angaben der japanischen Autoren veranlasst sind.

Ueber den ersten Teil meiner Untersuchungen habe ich bereits im Oktober 1912 berichtet (28). Den damals beschriebenen 39 Fällen, deren Blut ich mit Unterstützung des Herrn Tierarzt Niklas auf meiner Abteilung im Reinickendorfer Krankenhause untersuchte, reihten sich noch 11 weitere, so dass ich im ganzen über 50 Fälle verfüge, deren Blut ausschliesslich nach der Stäubli-Schnitterschen Methode — bezüglich der Technik verweise ich auf die detaillierten Angaben meiner früheren Mitteilung — auf Tuberkelbazillen untersucht wurde.

Die 11 neuen Fälle betreffen 5 an anderen Krankheiten Leidende (2 Pneumonien, 1 Bronchiektasie, 1 Leberzirrhose, 1 Tumor in abdomine), bei denen keine Bazillen im Blute gefunden wurden, und 6 Tuberkulöse, von denen 5 vorgeschrittene Phthisiker sämtlich einen positiven Befund ergaben — und zwar 4—19 säurefeste Stäbchen in den untersuchten 5 ccm Blut — während der 6. Fall, ein vor Jahren mit Tuberkulin behandelter, seither gesunder Arzt, keine Bazillen im Blute zeigte.

Von den früher bereits mitgeteilten 39 Fällen waren 8 Gesunde sämtlich, von 10 anderweitig Kranken 9 bazillenfrei befunden worden, während wir bei 14 Lungentuberkulösen 12mal säurefeste Stäbchen im Blutpräparat konstatiert hatten. Von der damaligen Gruppe von 7 Suspekten dürfen wir die 4 Fälle mit positivem Befund nach den späteren klinischen Feststellungen unbedenklich den Fällen von Lungentuberkulose zurechnen, und zwar Fall 1 und 7 als schwerere, Fall 5 und 6 als initiale Fälle; die 3 negativen Fälle mögen zur Gruppe der anderweitig Kranken treten, trotz-



dem Fall 2, das 9jährige Mädchen E. N. mit negativem Blutbefund, später an tuberkulöser Meningitis erkrankte und starb (s. unten Fall 7).

Das Resultat der mikroskopischen Untersuchung in den 50 Fällen war danach folgendes: 8 Gesunde und 17 von 18 an anderen Krankheiten Leidenden zeigten keine Bazillen im Blute, dagegen wurden bei 21 von 24 Lungentuberkulösen säurefeste Stäbchen im Blute gefunden. Von den 24 Lungentuberkulösen sind 10 als sehr schwere Phthisen und 8 als zum mindesten mittelschwere, nur 5 als mehr weniger leichte Fälle und 1 Fall als geheilter zu bezeichnen; auch von den letzteren 6 Fällen hatten 3 Bazillen im Blute. Die Zahl der in 5 ccm Blut gefundenen säurefesten Stäbchen war meist klein, 2—5, und überschritt in keinem Falle 15—20. Unser Resultat entspricht somit im wesentlichen den Ergebnissen von Forsyth, Rosenberger, Koslow u. a.: Wir fanden säurefeste Stäbchen im Blute der meisten Lungentuberkulösen, während sie bei Gesunden und Nicht-tuberkulös-Kranken fast ausnahmslos fehlten.

Vom Standpunkte dieses Resultates aus mussten die Ergebnisse der japanischen Autoren, wie auch die von Liebermeister, Kennerknecht und Rumpf als fehlerhaft erscheinen. Dass mancherlei Gebilde in den gefärbten Niederschlägen bei ungenügender Vorsicht fälschlich als Tuberkelbazillen angesprochen werden können, liegt auf der Hand, und besonders die Arbeit von Kurashige, welcher „sehr oft mehrere Bazillen, sogar über 30 Bazillen in einem Gesichtsfeld“ (l. c. S. 361) sah, während alle anderen Untersucher, auch Liebermeister, Kennerknecht und Rumpf, stets erst nach langem Suchen vereinzelte oder wenige Bazillen im ganzen Präparate fanden, drängte den Gedanken an Untersuchungsfehler geradezu auf.

Nach dieser Richtung bewegte sich denn auch allgemein die Kritik. Bacmeister und Rüben (29) fanden säurefeste Stäbchen in jedem untersuchten Blut von Tuberkulösen und Nicht-Tuberkulösen und erklärten sie für Kunstprodukte; säurefeste Bazillen, die sie im Blute von sicher tuberkulosefreien Kaninchen gefunden hatten, sprachen sie, da das Blut sich im Tierversuch als nichtinfektiös erwies, als säurefeste Saprophyten, „Fütterungsbazillen“, an. Auch Querner (30) lehnt, da er das Blut von 37 Lungentuberkulösen, darunter 25 des 3. Stadiums, ohne Erfolg auf Meerschweinchen verimpfte, die mikroskopische Untersuchung als ungeeignet für diese Fragestellung ab; er betont die „Notwendigkeit, die gefundenen säurefesten Stäbchen als Tuberkelbazillen zu erweisen“. Kahn (27) endlich untersuchte eingehend die grössere oder geringere Säurefestigkeit verschiedener im Blut enthaltener Stoffe und überzeugte sich, dass Fibringerinnsel, Erythrozytenhüllen, Leukozytengranula „sicher so säurefest sind, dass sie zu Täuschungen Anlass geben können“; er kommt zu dem Schluss: „Da mit der Antiforminbehandlung diese Stoffe nicht zerstört werden, da im Gegenteil ihre Säurefestigkeit so erst

manifest wird, sind sie sicher von den meisten Untersuchern für Tuberkelbazillen gehalten worden, um so mehr, als sie häufig die Form der Tuberkelbazillen annehmen". „Nur der Tierversuch" — folgert Kahn in Uebereinstimmung mit allen anderen neueren Bearbeitern der Frage — „kann also über die Häufigkeit des Vorkommens von Tuberkelbazillen im Blut entscheiden".

Ich kann die Einwände gegen die mikroskopische Untersuchung nicht in ganzem Umfange gelten lassen. Wenn Bacmeister die Stäbchen, die er im Blute seiner Kaninchen sah, für Fütterungsbazillen hielt, so musste er dies durch Nachweis der Bakterien im Futter oder Züchtung aus dem Blute zu erweisen suchen. Ich selbst fand im Blute gesunder Meerschweinchen und Kaninchen keine säurefesten Bazillen und auch Möllers und Haga (31) sahen „bei wiederholten Kontrolluntersuchungen von Blut gesunder Kaninchen und Meerschweinchen keine tuberkelbazillenähnliche Gebilde" (l. c. S. 291). Gewiss sind zahlreiche Untersucher Verwechselungen zum Opfer gefallen und in jedem Präparate finden sich zweifelhafte mehr oder weniger rotgefärbte, mehr oder weniger tuberkelbazillenähnliche Gebilde. Aber von den meisten derselben gilt doch, was Rothacker und Charon (32) von den sich rosa färbenden Lezithinschollen sagen, die sie der Prüfung halber ihren Blutpräparaten zusetzten: „Zu verwechseln waren sie in keiner Weise mit Tuberkelbazillen". Und auch dem Satze Möllers' (l. c., S. 291) kann ich nur zustimmen: „Bei 14 menschlichen Blutproben, bei denen der Tierversuch negativ ausgefallen war, fanden sich mikroskopisch säurefeste, stäbchenförmige Gebilde, die keine Aehnlichkeit mit echten Tuberkelbazillen hatten."

Das mikroskopische Präparat kann dem nicht genügend skeptischen Beobachter ohne Frage zu viel, aber es kann auch zu wenig zeigen. Bei Untersuchung der Duktuslymphe an Lungentuberkulose gestorbener Patienten wies Bernh. Fischer (33) in zahlreichen Fällen — ca. $^3/_4$ der untersuchten — Tuberkelbazillen durch den Tierversuch nach. „Im Ausstrich" — sagt er — „haben wir die Bazillen allerdings sehr selten gefunden, aber wir geben als sehr wohl möglich zu, dass hier noch grösserer Eifer, Ausdauer und Geduld im Suchen zahlreichere Fälle zu positiven stempeln kann. Vorhanden sind die Bazillen ja, wie unsere Impfungen zeigen, wer also Zeit und Geduld genug hat, wird sie wohl auch im Ausstrich finden müssen." Dasselbe gilt natürlich auch vom Blutpräparat und wenn Lange und Lindemann (34) bei 60 Fällen, darunter 27 des 2. Stadiums und 19 des 3. Stadiums „in keinem einzigen Falle solche säurefesten Gebilde gefunden haben, die man auch nur mit einiger Bestimmtheit überhaupt als Stäbchen, geschweige denn als Tuberkelbazillen hätte ansprechen können", so darf ihnen, wie allen früheren Autoren, die niemals Tuberkelbazillen im Blut, auch bei vorgeschrittener Tuberkulose nicht, fanden (Ravenel und Smith (35) u. a.),

entgegengehalten werden, dass das Nichtfinden noch nicht die Abwesenheit der Tuberkelbazillen beweist.

Das mikroskopische Präparat lässt somit Zweifel nach beiden Seiten: die einen Untersucher haben möglicherweise vorhandene Bazillen übersehen, die anderen — die japanischen Autoren und diejenigen Nachuntersucher, welche zu ähnlichen übertriebenen Resultaten gelangt sind — haben sicherlich mehr Tuberkelbazillen verzeichnet, als vorhanden waren. Das aber berechtigt noch nicht, alle mikroskopisch im Blute nachgewiesenen Tuberkelbazillen für falsch gedeutete Kunstprodukte und Verunreinigungen zu halten, eine Auffassung, mit der die Tatsache schwer in Einklang zu bringen ist, dass nicht wenige Untersucher, wie ich selbst, den Bazillenbefund im Blute nur bei Tuberkulösen und kaum je bei anders Kranken, nie aber bei Gesunden erhoben, andere, wie Brandes und Mau (36), Rothacker und Charon (32) u. a. die Häufigkeit des positiven mikroskopischen Befundes mit der Schwere der tuberkulösen Erkrankung zunehmen sahen.

Indessen, zugegeben werden muss, dass „der Nachweis im gefärbten Ausstrichpräparat allein nie über jeden Zweifel erhaben ist“ (B. Fischer), und deshalb haben übereinstimmend alle Autoren in den letzten 2 Jahren als „einzig sicheres Kriterium“ für den Nachweis der Tuberkelbazillen im Blute den Tierversuch gefordert, dessen auch ich bei der Fortsetzung meiner Untersuchungen mich bediente.

Von dem mit einer 10 ccm-Spritze unter den nötigen Kautelen aus der Armvene entnommenen Blut wurden 3—5 ccm einem Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt, nachdem zuvor in den meisten Fällen die ersten 5 ccm der Spritze in der bekannten Weise zur mikroskopischen Untersuchung verwandt worden waren. Die Meerschweinchen wurden, jedes für sich in einer grösseren offenen Kiste, nicht im allgemeinen Stall, sondern in einem sehr grossen Bodenraum aufbewahrt und, soweit sie nicht vorher starben, nach 6 Wochen getötet. Ein Teil der Tiere starb in den ersten Tagen nach der Injektion unter peritonitischen Erscheinungen, einige andere in den ersten Wochen an interkurrenten Erkrankungen — diese scheiden aus. 25 Tiere überlebten genügend lange; das ihnen injizierte Blut stammte von 3 Gesunden und 22 Tuberkulösen. Die mit dem Blute der 3 Gesunden geimpften Meerschweinchen wurden nach 6 Monaten getötet und erwiesen sich als tuberkulosefrei; in dem Blute waren auch mikroskopisch Bazillen nicht gefunden worden.

Ueber die mit dem Blute der 22 Tuberkulösen erhaltenen Resultate gibt umstehende Tabelle Auskunft.

Es starben 6 von den 25 geimpften Tieren an Impftuberkulose; das betreffende Blut stammte von 1 Fall von Miliartuberkulose, 1 Fall von tuberkulöser Meningitis, 1 Fall von Pleuritis (2 Meerschweinchen) und 2 Fällen von Lungentuberkulose. In allen diesen Fällen waren säurefeste Stäbchen, und zwar in relativ grosser Zahl, auch mikroskopisch im Blute nachgewiesen worden; gegen ihre Charakterisierung als echte Tuberkelbazillen dürften nach dem Ausfall der Tierimpfung berechtigte Einwände wohl nicht zu erheben sein.

Von besonderem Interesse unter diesen 6 Fällen ist der Fall 3. Es handelt sich um eine schwächliche Frau von 32 Jahren, blass, mager, mit flachem Thorax. Die Pleuritis entwickelte sich im Herbst 1912 schleichend, mit unregelmässigen geringen Fieberbewegungen; rechts bildete sich ein grösseres seröses Exsudat, das 2mal

Nummer	Name	Krankheit	Blutentnahme und Tierimpfg. am	Mikroskopischer Befund im Blute	Resultat des Tierversuchs
1	L.	Tbc. pulm. 1. Stad.	24. 9. 12	—	— (getötet 24. 3. 13)
2	Fr.Sch.	Tbc. pulm. 2. Stad.	24. 9. 12	+ (6 Bazillen)	— (stirbt am 26.12.12. Darmkatarrh. Keine Tuberkulose.)
3a	Fr. Gr.	Pleuritis exsud.	2. 10. 12	+ (5 einzelne Bazillen, 1 Häufchen von 3 u. 1 Streifen von 7—9)	+ (stirbt am 27. 3. 13 an genereller Tuberkulose)
b	do.	do.	3. 11. 12	+ (12 säurefeste Stäbchen)	+ (stirbt am 2. 4. 13 an Bauchtuberkulose; Lungen weniger affiziert)
c	do.	do. (geheilt)	24. 6. 13	+ (3 Bazillen)	— (getötet am 22. 12. 13; normale Organe, keine Drüsenschwellungen)
4	Fr. Grf.	Miliartuberkulose	5. 10. 12	+ (3 einzelne Bazillen u. 2 Häufchen v. je ca. 10)	+ (tot am 12. 1. 13; generelle Tuberkulose)
5	Fr.	Suspekt	9. 10. 12	—	— (getötet am 9. 4. 13)
6	Fritz	Tbc. pulm. 2. Stad.	19. 10. 12	+ (4 Stäbchen)	— (getötet am 19. 4. 13)
7	Kind N.	Meningitis tbc.	24. 10. 12	+ (12 Stäbchen)	+ (tot am 24. 4. 13. Tuberkulöse Mesenterialdrüsen; Milztuberkulose)
8	M.	Tbc. pulm. 2. Stad.	26. 11. 12	+ (3 Bazillen)	— (getötet am 26. 5. 13)
9a	Jl.	Tbc. pulm. 3. Stad.	26. 11. 12	+ (3 einzelne Bazillen u. 1 gröss. Häufchen)	+ (tot am 26. 5. 13; Tuberkulose)
b	do.	do.	9. 12. 12	+ (4 Bazillen)	— (getötet am 9. 6. 13)
10	Dr. R.	Hämoptoe (Lues?)	14. 2. 13	—	— (gestorben am 5. 5. 13; keine Tuberkulose)
11	G.	Tbc. pulm. 3. Stad.	26. 2. 13	+ (3 Bazillen)	— (getötet am 26. 8. 13)
12	M.	Pleuritis exsud.	29. 3. 13	—	— (getötet am 29. 9. 13)
13	Bl.	Tbc. pulm. 2. Stad.	10. 4. 13	—	— (getötet am 10. 10. 13)
14	Dr.	Tbc. pulm. 3. Stad.	26. 4. 13	—	— (getötet am 26. 10. 13)
15	K.	do.	6. 5. 13	(nicht untersucht)	— (getötet am 6. 11. 13)
16	Frl. L.	do.	6. 5. 13	do.	— do.
17	W.	Tbc. pulm. 2. Stad.	22. 5. 13	+ (4 Bazillen)	— (getötet am 22. 11. 13)
18	D.	Tbc. pulm. 3. Stad.	30. 5. 13	+ (9 Bazillen)	+ (tot am 17. 7. 13; Darmkatarrh; in Milz mehrere, in Leber 2 Knötchen, Darmdrüsen geschwollen; Tuberkulose mikroskopisch erwiesen)
19	G.	do.	30. 5. 13	+ (1 Bazill)	— (getötet am 30. 11. 13)
20	Br.	do.	12. 6. 13	+ (3 Bazillen)	— (getötet am 12. 12. 13)
21	Fl.	Tbc. pulm. 1. Stad.	19. 6. 13	—	— (getötet am 19. 12. 13)
22	Fr. L.	Tbc. pulm. 3. Stad.	19. 6. 13	+ (4 Bazillen)	— do.

punktiert werden musste; links bestand verbreitetes pleuritisches Reiben, das Exsudat (Probepunktion positiv) war sehr gering. Nach dem ganzen Aussehen der Patientin und dem chronischen Verlauf der Erkrankung war klinisch an dem tuberkulösen Ursprung der Pleuritis kaum ein Zweifel, Pirquet stark positiv; von seiten der Lungen aber bestanden keine Erscheinungen.

Die Pleuritis heilte sehr langsam aus, es blieb bis in den Sommer 1913 hinein rechts eine starke pleuritische Schwarte. Pat. lebte dann längere Zeit auf dem Lande und erholte sich jetzt etwas schneller als bisher. Sie hat den Herbst und Winter 1913 bisher gut verbracht und fühlt sich — obschon sie noch immer schwächlich aussieht — gesund und arbeitskräftig. Ihr Gewicht, das während der Pleuritis bis 87 Pfund gefallen war, beträgt jetzt $99^1/_2$ Pfund. Sie hat niemals Auswurf gehabt und hustet auch nicht. Der physikalische und Röntgenbefund der Lungen ist völlig normal; von



der rechtsseitigen Pleuritis ist jetzt nur noch ein minimaler Dämpfungsrest vorhanden. — Das Blut dieser Patientin wurde, weil der reichliche Bazillenbefund bei der latenten Tuberkulose überraschte, 1 Monat nach der ersten Untersuchung ein zweites Mal untersucht und wieder auf ein Meerschweinchen verimpft: es fanden sich wieder zahlreiche säurefeste Stäbchen und das Tier starb an Impftuberkulose. Eine dritte Untersuchung nach 8 Monaten ergab nur vereinzelte Stäbchen im Blute, das geimpfte Tier blieb gesund. Dass bei dieser Patientin während des Bestehens der Pleuritis Tuberkelbazillen im Blute kreisten, steht ausser Zweifel; die Patientin ist jetzt, bald $1^1/_2$ Jahre später, klinisch gesund. Der Fall lehrt also mit Gewissheit, dass bei latenter gutartiger, ausheilender tuberkulöser Erkrankung Tuberkelbazillen im Blute enthalten sein können, eine Tatsache, die von vielen anderen Untersuchern bestätigt ist, z. B. von Möllers (31), der bei 3 Fällen von Verdacht auf Tuberkulose, von Kachel (37), der bei 3 Fällen von Skrophulose Tuberkelbazillen durch Tierversuch im Blute nachwies, u. a. m.

Von Lungentuberkulösen sind 16 untersucht (Fall 5 und 10 seien als diagnostisch nicht gesichert fortgelassen); bei ihnen wurden im Blut mittels der mikroskopischen Untersuchung 11 mal wie Tuberkelbazillen aussehende säurefeste Stäbchen gefunden, während das Impfresultat nur 2 mal positiv ausfiel.

Dass die in dem Blute der zwei schweren Tuberkulosefälle, welches Impftuberkulose erzeugte, gefundenen säurefesten Stäbchen Tuberkelbazillen waren, dürfte einem Zweifel nicht unterliegen. Es erhebt sich aber die Frage: Waren die in den übrigen Fällen mikroskopisch im Blute gefundenen Stäbchen keine Tuberkelbazillen, weil die mit dem betreffenden Blute geimpften Tiere nicht tuberkulös wurden? Mit anderen Worten: Ist die Meerschweinchenimpfung ein entscheidendes Kriterium, muss sie in jedem Falle, wo Tuberkelbazillen vorhanden sind, positiv ausfallen?

Die Resultate der Tierimpfungen gehen bei den verschiedenen Autoren weit auseinander. C. Fraenken (Halle) (39) erzielte 7 positive Resultate bei der Verimpfung des Blutes von 50 Lungentuberkulosen 2. und 3. Grades, E. Fraenkel (Bonn) (40) 2 unter 25 untersuchten Fällen, Möllers (31) 22 positive Tierversuche unter 75 Lungentuberkulösen und 3 unter 22 Tuberkuloseverdächtigen; Kahn (27) stellt 512 von verschiedenen Autoren untersuchte Fälle zusammen mit 32 mal, also in etwa 6 pCt. der Fälle, positivem Tierversuch.

Dem gegenüber stehen auf der einen Seite Duchinoff (18), der bei 39 positiven mikroskopischen Befunden 23 positive Tierversuche verzeichnet, Sturm (41) mit 23 positiven Resultaten bei 50 Impfungen und Kennerknecht, bei welcher sämtliche (13) vorgenommenen Impfungen positiv ausfielen; auf der anderen Seite Querner (mit 40 Impfungen von 37 Fällen), Bacmeister und Rüben, Möwes und Bräutigam (42) (50 Tierversuche von 27 sehr schweren Fällen!) u. a., welche in keinem Falle mit dem Blute Tuberkulöser beim Tier Tuberkulose erzeugten.

Die Befunde von Duchinoff, Sturm und Kennerknecht sind bereits von Querner, Bacmeister, Kahn als nicht einwandfrei ge-



kennzeichnet worden. Die Diagnose auf Impftuberkulose ist von diesen Autoren unabhängig vom pathologisch-anatomischen Befund, lediglich auf den Nachweis säurefester Stäbchen oder Muchscher Granula in den mit Antiformin aufgelösten Organen oder im Blut der geimpften Tiere gestellt worden. Das Unerlaubte dieses Vorgehens liegt auf der Hand: Die Methode des mikroskopischen Nachweises säurefester Stäbchen, zu deren Prüfung der Tierversuch unternommen ist, darf nicht über das Resultat eben dieses Tierversuches entscheiden; in allen Fällen, in denen nicht eine vorgeschrittene typische Impftuberkulose ein eindeutiges Bild gibt, bei nur geringen Veränderungen an den Drüsen und Organen des Versuchstieres muss natürlich die histologische Untersuchung zur Entscheidung, ob Tuberkulose vorliegt, herangezogen werden.

Auch der Tierversuch also bedarf der Kritik, sein Ergebnis ist nicht immer eindeutig, bei mangelnder Vorsicht kann er zu viele, scheinbar positive Resultate geben.

Aber der Tierversuch kann ohne Zweifel auch zu wenige Resultate ergeben. Möwes und Bräutigam (42) z. B. erzielten auch bei 3 Fällen von Miliartuberkulose und 3 Fällen von tuberkulöser Meningitis kein positives Impfresultat — dabei geben sie an, dass sie in den Miliartuberkulosefällen „auf andere Weise" (über die Näheres nicht gesagt ist), „durch experimentellen Versuch an Tieren Bazillen im Blute nachweisen" konnten. Und Möllers macht die Bemerkung (l. c. S. 290), die auch von anderen Seiten angegeben wird, „dass bei Verimpfung des gleichen Blutes auf mehrere Meerschweinchen nie sämtliche Tiere, sondern gewöhnlich nur eines oder zwei erkrankten". „Ein negativer Ausfall der Tierprüfung bietet also, zumal wenn man nur ein oder zwei Meerschweinchen impft, keine absolute Zuverlässigkeit". Aehnlich ist wohl auch die Meinung E. Fraenkels, welcher betont, dass er jeden seiner Fälle nur 1mal untersucht habe, und hinzufügt: „und bei dieser Gelegenheit wurde vielleicht nicht gerade eine der Möglichkeiten erwischt, bei der die Krankheitserreger im Blute sich zeigten".

Der Tierversuch mag also „das einzig sichere Kriterium für den Nachweis der Tuberkelbazillen im Blute" sein; ein sicheres Reagens in dem Sinne, dass sein negativer Ausfall das Fehlen von Tuberkelbazillen bedeutet, ist er nicht, er kann versagen bei Blutproben, die nachgewiesenermassen Tuberkelbazillen enthalten.

Liebermeister (43) hat 1912 bereits in einer Arbeit über sekundäre Tuberkulose gegen den Tierversuch den Einwand erhoben, dass er zu wenig empfindlich sei; er hat dafür mehrere Gründe angeführt: Die Zahl der Bazillen im Blute sei zu klein, ein Teil der Bazillen könne geschädigt oder abgetötet sein, zudem würden mit den Bazillen zugleich immunisierende Substanzen durch das Blut auf das Tier übertragen. Das Gewicht der beiden letztgenannten Gründe erscheint unsicher — erwiesen



ist die Schädigung oder Abtötung der Bazillen im Blute jedenfalls nicht und auch das Vorhandensein und Mitübertragen von Immunsubstanzen im Blute, so wahrscheinlich es aus manchen Gründen ist, kann nicht als sicher gelten und spielt zum mindesten in den Fällen, in welchen nicht das gesamte Blut, sondern nur der durch Zentrifugieren gewonnene Niederschlag auf das Tier verimpft wird, gewiss keine beträchtliche Rolle. Ein grösseres Gewicht aber, als es Liebermeister tut, möchte ich auf den ersten Grund legen, auf die geringe Zahl der Bazillen. In allen den Fällen, in welchen ich säurefeste Stäbchen im Blute fand, die geimpften Tiere aber gesund blieben, war die Zahl der gefundenen Stäbchen sehr klein gewesen; das Blut der 6 positiven Tierversuche hatte offenbar weit zahlreichere Bazillen enthalten. Besonders auffällig aber war das Resultat der Fälle 3 und 9, wo das Blut derselben Patienten das eine Mal bei reichlicher Anwesenheit der Bazillen Impftuberkulose erzeugte, ein zweites Mal, bei spärlicherer Bazillenzahl, nicht.

Durch die Literatur zieht sich die Angabe, dass man mit einem einzigen Tuberkelbazillus bereits Tuberkulose erzeugen kann. Für einen besonderen Fall, den grösstmöglicher Virulenz der Kultur und besonderer Empfänglichkeit des Versuchstieres, mag dies gelegentlich zutreffen. Die Regel ist es keineswegs, vielmehr gilt für die Tuberkelbazillen, wie für alle anderen Bakterien, im allgemeinen der Satz, dass zur Infektion eine gewisse Anzahl von Keimen erforderlich sind.

Schon 1907 hat Marmorek (44) ausgeführt, „dass die absolute Empfänglichkeit des Meerschweinchens für Tuberkelbazillen nicht besteht"; dasselbe tuberkelbazillenhaltige Blut, das in Marmoreks Versuchen subkutan noch die Tiere krank machte und tötete, wirkte arteriell und intraperitoneal in derselben Quantität eingeimpft, nicht tuberkulös machend.

Römer, dessen Autorität gewöhnlich für die Angabe, dass man mit einem Tuberkelbazillen-Exemplar beim Meerschweinchen Tuberkulose erzeugen könne, ins Feld geführt wird, drückt sich doch nicht so bestimmt aus; er sagt nur (45): es scheine ein Exemplar „wenigstens von den virulentesten Rindertuberkelbazillen" zu genügen; und gerade die Arbeit, in welcher Römer am Schluss diese Angabe macht, berichtet über chronisch verlaufende Meerschweinchentuberkulose mit Dauer bis zu 23 Monaten und über „Heilungsvorgänge bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose". Auf die Unsicherheit der Berechnung des bei einem erfolgreichen Infektionsversuch verwendeten einen Bazillus komme ich unten noch zurück.

In wie weitem Masse die zur Infektion nötige Menge von Tuberkelbazillen von der Virulenz der Kultur abhängig ist, lehren Untersuchungen von Fraenkel und Baumann (46). Sie züchteten 32 Tuberkelbazillenstämme aus dem Sputum und konstatierten, dass zur Infektion von Meerschweinchen erforderlich war die gleiche Menge einer Verdünnung bei 5 Kulturen von $\frac{1}{1000 \text{ Mill.}}$, bei 5 anderen von $\frac{1}{2000 \text{ Mill.}}$, bei 5 von $\frac{1}{4000 \text{ Mill.}}$, bei 8 von $\frac{1}{10000 \text{ Mill.}}$, bei 5 von $\frac{1}{50000 \text{ Mill.}}$, und endlich bei 4 von $\frac{1}{100000 \text{ Mill.}}$. Aus diesen Zahlen — schliessen sie — geht unmittelbar hervor, dass auch bei den Bazillen der Tuberkulose nicht ganz unerhebliche Schwankungen



der Virulenz schon in dem Augenblicke vorkommen, wo die Kultur den menschlichen Körper verlässt.

In neuester Zeit hat Prof. Selter (Bonn) Untersuchungen nach dieser Richtung angestellt. Seine Arbeit liegt noch nicht vor; dem Referat (47) über eine vorläufige Mitteilung ist zu entnehmen, dass Selter mit 10 Tuberkelbazillen subkutan Meerschweinchen sicher infizieren konnte, dass aber bei kleineren Mengen — 4 und 2 Bazillen — die Resultate nicht mehr sicher waren.

Endlich ist noch der Versuche von Webb (48) u. a. zu gedenken, bei Tieren und Kindern durch Einverleibung steigender Mengen von lebenden virulenten Rindertuberkelbazillen Immunität herbeizuführen; Webb injizierte in längeren Intervallen 1, 2, 5, 12 usw., schliesslich 50, 75, 100, 125 und 150 Bazillen, ohne Krankheit zu erzeugen. Brieflich teilt mir Dr. Webb (Colorado Springs) mit, dass nach seiner Erfahrung von der virulentesten Kultur etwa 10 Bazillen in einer Dosis notwendig sind, um auf subkutanem Wege ein Meerschweinchen tuberkulös zu infizieren.

Ich selbst stellte 2 Versuchsreihen an, indem ich von einer virulenten Menschentuberkelbazillenkultur 0,1 g abwog, mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung im Mörser gründlich verrieb, dann auf 1 : 100 verdünnt in einer Flasche 24 Stunden hindurch im Schüttelapparat bewegte. Von dieser Stammlösung, die in 1 ccm 1 mg der Kultur enthalten musste, wurden unmittelbar, nachdem die Flasche aus dem Schüttelapparat genommen war, fortlaufende Verdünnungen mit je 0,1 auf 0,9 Kochsalzlösung angelegt und von jeder Verdünnung 2—4 Meerschweinchen subkutan mit je 0,1 ccm geimpft.

Nach der Berechnung von Findel, die auch Römer seinen Angaben (s. o.) zugrunde legt, sind in 1 mg einer auf Bouillon gezüchteten Tuberkelbazillenkultur, die durch Pressen mit dem Platinspatel von überschüssiger Flüssigkeit befreit war, 35 Millionen Bazillen enthalten. Aber Findels Berechnung hat natürlich keinen exakten Wert; bei Abwägung so kleiner Kulturmengen bedingt das verschieden starke Trocknen der Bakterienmasse ausserordentlich weite Fehlergrenzen. Bestehen die von Fraenkel und Baumann veröffentlichten Resultate (s. o.) zu Recht, sagt Findel selbst, dann würde 1 mg Tuberkelbazillen 100 Millionen Einzelindividuen entsprechen.

Nach Keimzählungen abgemessener Flüssigkeitsmengen der von mir hergestellten Bazillenemulsionen wäre für 1 mg die Zahl von etwa 100 Millionen anzunehmen. Leider ist es kaum möglich, die injizierten Bazillen vor der Injektion — etwa im hängenden Tropfen — auszuzählen. Ich legte deshalb den Versuchen die theoretisch ermittelte Bazillenzahl für die Verdünnungen zugrunde, kontrollierte diese aber in jedem Versuch, indem ich sofort nach der Injektion von 0,1 ccm wieder 0,1 der Verdünnung entnahm, in Teilen zu 0,01 auf Objektträger ausbreitete und die angetrockneten, fixierten und gefärbten Ausstriche auf Tuberkelbazillen mikroskopisch untersuchen liess.

Da alle solche Verdünnungsversuche niemals sichere Werte geben können, verzichte ich darauf, die meinigen im einzelnen anzuführen, als Ergebnis derselben möchte ich nur kurz hervorheben, dass eine Gabe von $\frac{1}{10 \text{ Mill.}}$ mg (etwa 10 Keime) Meerschweinchen jedesmal infizierte, dass dagegen geringere Dosen nur bei einzelnen Tieren derselben Versuchsreihe Tuberkulose hervorriefen. Unter $\frac{1}{100 \text{ Mill.}}$ mg gelang eine Infektion niemals.

Aus alledem geht wohl mit Sicherheit hervor, dass im allgemeinen mehrere Bazillen und von den meisten Kulturen sogar ziemlich viele — 10 und mehr — zur subkutanen Infektion eines Meerschweinchens erforderlich sind. Wenn also in unseren Versuchen 9mal ein Blut, in



welchem wir bei mikroskopischer Untersuchung von 5 ccm 1—5 wie Tuberkelbazillen aussehende säurefeste Stäbchen fanden, in der Menge von 3—5 ccm auf Meerschweinchen verimpft, diese nicht tuberkulös machte, so beweist dies keineswegs, dass die gesehenen säurefesten Stäbchen keine Tuberkelbazillen gewesen sein können; vielmehr ist der Schluss ungezwungen und naheliegend, dass der Tierversuch negativ blieb wegen der zu geringen Zahl der vielleicht auch nicht besonders virulenten Bazillen.

Es verlohnt, in diesem Zusammenhange auf eine Tabelle über Versuche von Ishio Haga hinzuweisen, welche Möllers (31) auf der letztjährigen Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie demonstrierte. Dort heisst es: Bei Untersuchung von 75 Lungentuberkulösen Tuberkelbazillen nachgewiesen durch mikroskopische Untersuchung 23 mal = 30,7 pCt., durch Tierversuch 22 mal = 29,3 pCt.; in 22 Fällen von Verdacht auf Tuberkulose mikroskopisch 1 mal = 4,5 pCt., durch Tierversuch 3 mal = 13,6 pCt. Unter dem Eindruck der allseitigen Skepsis gegenüber den mikroskopischen Befunden, der in der Diskussion namentlich Dold, Römer, Kolle Ausdruck gaben, bezeichnet Möllers später die Rubriküberschrift: „Tuberkelbazillen nachgewiesen durch mikroskopische Untersuchung" als eine „versehentliche"; „es sollte hierdurch nur zum Ausdruck gebracht werden, dass die mikroskopisch gefundenen säurefesten Gebilde mehr oder weniger grosse Aehnlichkeit mit echten Tuberkelbazillen hatten." Ich kann diesen Rückzug Möllers' nicht verstehen gegenüber der eklatanten Uebereinstimmung der Zahlen: 23 positive mikroskopische Befunde und 22 positive Tierversuche; umsoweniger, als Möllers selbst sagt: „In denjenigen Fällen, in denen die Tierversuche positiv ausfallen, sind ohne Zweifel die Bazillen im strömenden Blute vorhanden, selbst wenn die mikroskopische Untersuchung ein negatives Resultat liefert."

Das Resultat, zu dem uns die mikroskopische Untersuchung führte, dass bei den meisten Lungentuberkulösen sich Tuberkelbazillen im Blute finden, meist spärlich, sogar vereinzelt, und vorübergehend, wird also durch den Tierversuch trotz seiner geringen positiven Ausbeute nicht erschüttert.

Zum Schluss sei noch kurz die Frage ins Auge gefasst, ob denn dieses Resultat mit unseren sonstigen Kenntnissen von der Tuberkulose vereinbar ist, ob es möglich oder gar wahrscheinlich erscheint.

Bekanntlich hat König schon in den achtziger Jahren in seinen Studien über die „Tuberkulose der Knochen" (49) ein öfteres Eindringen der Tuberkelbazillen in die Blutbahn postuliert und auch die gar nicht seltenen Fälle von Meningealtuberkulose, von tuberkulösen Nieren-, Hoden- und anderen Erkrankungen bei fehlendem oder geringem Lungenprozess sind klinisch kaum anders als durch Verbreitung der Tuberkelbazillen auf dem Blutwege zu erklären.

Anatomische Untersuchungen „über die Häufigkeit der Verschleppung von Tuberkelpilzen auf dem Blutwege bei örtlicher Tuberkulose" hat in jüngster Zeit O. Lubarsch [Kiel] (50) veröffentlicht. Er kommt zu dem Ergebnis: „Bei 413 Fällen fortschreitender örtlicher Tuberkulose war 278 mal hämatogene Verschleppung nachweisbar = 67,3 pCt."

Lubarsch beschreibt des näheren 3 Fälle, wo sich „bei scheinbar nicht fortschreitender und völlig geheilter Tuberkulose eine hämatogene Verschleppung“ erweisen lässt. Er verimpfte bei Obduktionen Blut aus dem Herzen auf Meerschweinchen und erhielt in 12 Fällen von nicht geheilter fortschreitender Tuberkulose 7mal = 58,2 pCt. positive Resultate, in 20 Fällen ohne tuberkulöse Veränderungen keinmal = 0 pCt. positive Resultate. „Grundsätzlich bieten“ — nach Lubarsch — „die Angaben Kurashiges und Liebermeisters dem pathologischen Anatomen nichts Neues und Ueberraschendes dar.“

Auch auf die oben bereits erwähnte wichtige Arbeit Bernhard Fischers (33) über die „Bedeutung der Darminfektion für die Lungentuberkulose und ihren Verlauf“ sei noch einmal hingewiesen, als deren Ergebnisse Fischer die Sätze formuliert: „Bei Darmtuberkulose werden grosse Mengen von Tuberkelbazillen ständig durch die Pfortader in die Leber, durch den Ductus thoracicus in die Lungen geführt.“ „Die Miliartuberkulose kann nicht allein durch eine Infektion des Blutes mit Tuberkelbazillen erklärt werden. Selbst ziemlich erhebliche Mengen von Bazillen können — beim Phthisiker — ins Blut treten, ohne dass eine Miliartuberkulose entstehen muss.“ „Die Ueberschwemmung des Blutes und der Lungen mit Tuberkelbazillen bei der Darmtuberkulose hat eine grosse Bedeutung für den Verlauf der Lungentuberkulose und für die immunisatorischen Prozesse bei der Tuberkulose.“

Klinische wie anatomische Beobachtungen lassen danach — zu diesem Schluss berechtigen die angeführten Zeugnisse — die durch die mikroskopische Untersuchung gewonnene Auffassung, dass Tuberkelbazillen, zum mindesten in vereinzelten Exemplaren, sehr häufig im Blute Tuberkulöser kreisen, nicht nur als möglich, sondern geradezu als wahrscheinlich erscheinen.

Eine klinisch diagnostische Bedeutung kommt dem Nachweis der Tuberkelbazillen im Blute nicht zu — nicht sowohl wegen der ausserordentlich umständlichen und zeitraubenden Technik und der nicht zu leugnenden Subjektivität der Methode, sondern wegen des nicht seltenen Vorkommens von Bazillen im Blute auch bei latenter Tuberkulose, das ihren Nachweis in klinischer Hinsicht auf den Wert der Pirquetschen Reaktion herabdrückt. In diesem letzten Moment ist auch die prognostische Bedeutungslosigkeit des Bazillenbefundes im Einzelfall begründet. Dass die Tatsache des ungeahnt häufigen Kreisens von Tuberkelbazillen im Blute in pathologischer Hinsicht, insbesondere — worauf B. Fischer in den oben abgedruckten Sätzen bereits hinweist — für die immunisatorischen Vorgänge nicht bedeutungslos ist, liegt auf der Hand; doch sind alle hier in Frage kommenden Punkte klinisch und experimentell noch zu wenig erhellt, um darüber zurzeit etwas auszusagen.

Schlusssätze.

1. Bei einem sehr grossen Teil der Tuberkulösen findet man mikroskopisch — meist in sehr spärlicher Zahl — säurefeste Stäbchen im Blute; das Blut Gesunder und nicht tuberkulös Kranker enthält sie nicht.
2. Der Tierversuch weist nur bei einem kleinen Teil der Tuberkulösen Tuberkelbazillen im Blute nach. Zur Infektion eines Meerschweinchens aber sind meist eine gewisse Anzahl von Tuberkelbazillen von einer gewissen Virulenz erforderlich, mehr — und vielleicht auch virulentere — als sie das Blut der Tuberkulösen in den zur Tierimpfung verwendeten Mengen gewöhnlich enthält. Der negative Ausfall des Tierversuchs bei der Blutuntersuchung beweist daher nicht das Fehlen von Tuberkelbazillen im Blut.
3. Da die im Blut mikroskopisch gefundenen säurefesten Stäbchen nur bei Tuberkulösen, nicht bei Gesunden sich finden, da der negative Tierversuch nichts gegen ihren Charakter als Tuberkelbazillen sagt, da endlich die Häufigkeit des Vorkommens von Tuberkelbazillen im Blut durch klinische und anatomische Tatsachen gestützt wird, ist man berechtigt, die im Blute gefundenen säurefesten Stäbchen für Tuberkelbazillen zu halten.
4. Der Nachweis von Tuberkelbazillen im Blute ist für praktische — diagnostische und prognostische — Zwecke bedeutungslos. Ueber die fraglos vorhandene pathologische Bedeutung des Kreisens von Tuberkelbazillen im Blute in immunisatorischer oder sonstiger Beziehung lässt sich zurzeit noch nichts sagen.

Literatur.

1) Wiener med. Wochenschr. 1884. Nr. 12. S. 334. — 2) Ebenda. S. 1159 u. 1429. — 3) Zentralbl. f. innere Med. 1885. — 4) Berliner klin. Wochenschr. 1891. — 5) Ebenda und Münchener med. Wochenschr. 1891. — 6) Nach dem Referat in Sem. méd. 1903. — 7) La bacillémie tuberculeuse. Ebenda. 1904. — 8) Journ. de phys. et path. gén. Sept. 1904. — 9) Bacille de Koch dans le sang. Thèse de Lyon. 1905. — 10) Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 31. — 11) Virchows Archiv. 1909. Bd. 197. — 12) Münchener med. Wochenschr. 1908. Nr. 50. — 13) Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 36. — 14) The Amer. journ. of the med. science. Febr. 1909 und Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. 1. Abt. Bd. 50. S. 295. — 15) Aerztl. Verein in Frankfurt. 16. Aug. 1909; ref. in Münchener med. Wochenschr. 1909. S. 2195. — 16) Münchener med. Wochenschr. 1909. S. 2214. — 17) Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 24. — 18) Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 1912. Bd. 79. — 19) Brit. med. journ. 1909. — 20) ref. Münchener med. Wochenschr. 1910. S. 2257. — 21) Zeitschrift f. Tub. Mai 1911. Bd. 17. H. 4 und April 1912. Bd. 18. H. 5. — 22) Zentralblatt f. Bakteriol. 1912. 1. Abt. Orig. Bd. 61. S. 149. — 23) Kongress f. innere Med. 1912 und Med. Klinik. 1912. Nr. 25. — 24) Brauers Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 23. H. 2. — 25) Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 36. — 26) Schmidts Jahrb. März 1913. Bd. 317. — 27) Brauers Beitr. z. Klin. d. Tub. 1913. Bd. 28.



H. 2. — 28) Therapie d. Gegenw. Okt. 1912. — 29) Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 50. — 30) Münchener med. Wochenschr. 1913. — 31) Zentralbl. f. Bakt. Ref. Abt. 1. Bd. 57. S. 289. — 32) Ebenda. 1913. Orig. Bd. 69. S. 478. — 33) Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1910. Bd. 5. H. 3. S. 395. — 34) Zentralbl. f. Bakt. Ref. Abt. 1. Bd. 57. Beih. S. 285. — 35) Journ. of amer. assoc. 4. Nov. 1909; ref. in Deutsche med. Wochenschr. 1910. — 36) Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 24. — 37) Brauers Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 28. H. 2. S. 275. — 39) Nach d. Ref. in Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2056. — 40) Deutsche med. Wochenschrift. 1913. Nr. 16. — 41) Brauers Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 21. S. 239. — 42) Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 42. — 43) Med. Klinik. 1912. Nr. 25. — 44) Berliner klin. Wochenschr. 7. Jan. 1907. — 45) Brauers Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 17. S. 364. — 46) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 54. S. 247. -- 47) Deutsche med. Wochenschr. 1913. — 48) The journ. of the med. research. Jan. 1909. Vol. 20 und The journ. of the amer. med. assoc. 28. Okt. 1911. Vol. 57 und The John Hopkins Hosp. Bull. Aug. 1912. Vol. 23. — 49) Verlag von A. Hirschwald. Berlin 1884. — 50) Virchows Archiv. 1913. Bd. 213. H. 2 u. 3.

IX.

Zur Klinik und Einteilung der Urämie.

Von

Dr. **Emil Reiss,**

Oberarzt der med. Klinik am städt. Krankenhause zu Frankfurt a. M.

I. Teil. Die asthenische und die epileptiforme Urämie.

Einleitung: Die Vielgestaltigkeit der Urämie.

Die Theorien der Urämie lassen sich im wesentlichen in zwei grosse Gruppen unterbringen. Die eine geht von der Voraussetzung der Retention harnfähiger Substanzen aus und nimmt diese in ihrer Gesamtheit oder zu einem Teil für die schädliche chemische oder physikalische Wirkung in Anspruch. In die andere Gruppe gehören alle die Theorien, die unabhängig von einer Behinderung der Nierenpassage eine qualitative oder quantitative Stoffwechselveränderung annehmen, sei es, dass diese in den Nieren selbst oder anderswo ihren Sitz hat. Die Zahl der auf diesen Grundlagen aufgebauten Erklärungsversuche ist Legion. Es ist nicht Zweck dieser Abhandlung, sie alle aufzuzählen, noch viel weniger, ihnen eine neue zuzufügen. Wenn an einem Rätsel so lange und so viel geraten worden ist wie an dem der Urämie, so sollte man meinen, dass unter den eingegangenen Lösungen sich auch eine oder sogar einige richtige befinden müssen. Denn es ist auch die Frage der Erwägung wert, ob etwa hier einmal der Fall vorliegt, dass mehrere Autoren gleichzeitig Recht haben. An diese Möglichkeit wird man besonders gemahnt, wenn man die vielen guten Untersuchungen zuverlässiger Autoren über den Gegenstand betrachtet. Gegen die meisten Theorien der Urämie hat man immer eingewandt, dass sie nicht für alle Fälle zutreffen und deshalb nicht richtig sein können. Vielleicht aber ist gerade diese Schlussfolgerung unrichtig. Denn eine Anzahl klinischer und experimenteller Beobachtungen spricht dafür, dass die Urämie keine einheitliche Erkrankung ist, so dass man mehrere Entstehungsmöglichkeiten anzuerkennen genötigt ist. Es ist das Verdienst von Ascoli[1]), zuerst eine Zweiteilung der Urämie durch klinische und experimentelle Untersuchungen begründet zu haben. Seiner Ansicht zufolge führt sowohl die Retention harnfähiger Substanzen als die Neubildung von Toxinen zu den Krankheitsbildern,

1) Vorlesungen über Urämie. Jena 1903.



die man bisher unter den gemeinschaftlichen Namen der Urämie zusammenfasste. Es ist für die folgenden Auseinandersetzungen von Wichtigkeit, die Gründe, die Ascoli zu dieser Auffassung geführt haben, etwas genauer kennen zu lernen.

Die experimentelle Ausschaltung beider Nieren (Ureterenunterbindung, Nierenexstirpation usw.) führt stets ein allmähliches Zugrundegehen der Versuchstiere unter Erscheinungen allgemeiner Hinfälligkeit herbei. Krämpfe werden dabei so gut wie niemals beobachtet. Aehnlichen Erfolg haben die Versuche, durch Einspritzung normaler Harnbestandteile (Harnstoff, Harnsäure, Kreatin usw.) Urämie zu erzeugen. Auch am Menschen wird in Fällen reiner Harnretention durch Ureterenverschluss nur das Bild der krampflosen sogenannten chronischen Urämie beobachtet.

Andererseits konnte Ascoli durch Vorbehandlung von Kaninchen mit verriebener Hundeniere ein Kaninchenserum erzeugen, das bei Hunden eine längere Zeit dauernde Ausscheidung von Eiweiss und Zylindern im Harn hervorrief. Wurde das gleiche Serum in den Duralsack von Hunden injiziert, so erfolgten heftige klonische und tonische Krämpfe oder tiefer Sopor. Die sekretorische Tätigkeit der Nieren brauchte bei diesen Tieren nicht gestört zu sein. Auch beim Menschen gibt es Urämien ohne jede Störung der sekretorischen Leistung der Nieren.

Angesichts dieser Tatsachen hat Ascoli versucht, auch klinisch am Menschen Formen der Urämie, die durch Harnverhaltung bedingt sind, von solchen abzutrennen, bei denen ein durch Zerfall von Nierensubstanz neugebildetes Gift ursächlich in Betracht kommt. Auf Grund seiner Beobachtungen stellte er[1]) folgende beiden Krankheitsbilder auf:

1. Die „Harnvergiftung". Ihre hervorstechendsten Züge sind zunehmende körperliche und geistige Schwäche und Hinfälligkeit. Die geistige Schwäche führt zu leichter Verworrenheit und subdeliranten Zuständen, zuweilen geht sie in Sopor und Koma über. Der Tod erfolgt unerwartet und plötzlich, offenbar durch Herzlähmung. Der Blutdruck zeigt Neigung zum Abfall, der Puls wird weich, unregelmässig, auch „periodisch". Auch die Atmung, die meist dyspnoisch, seufzend ist, wird manchmal aussetzend, „periodisch". Die urämische Stomatitis gehört möglicherweise auch hierher.

2. Die „renale Urämie" oder das „Nierensiechtum". Zu den Symptomen dieses Krankheitsbildes rechnet Ascoli in erster Linie die Blutdruckerhöhung, ferner die eklamptischen Krampfanfälle. Soporöse und komatöse Zustände sollen hier ebenso wie bei der ersten Form vorkommen. Ferner gehören hierher örtliche Krämpfe und Lähmungen, Empfindungsstörungen, Amaurose. Oedeme, wenigstens solche geringen Grades — soweit sie nicht kardialer Insuffizienz oder kachektischen Zuständen entspringen —, sind ebenfalls vorderhand dem Nierensiechtum zuzurechnen.

1) Ascoli, l. c. S. 272ff.

Die entzündlichen Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals, der serösen Häute, der Haut und der Schleimhäute rubriziert Ascoli zunächst nicht, sondern hält es für möglich, dass sie nur sekundärer Natur sind, d. h. einer Schwächung der Widerstandskraft der Gewebe ihre Entstehung verdanken. Auch erkennt Ascoli an, dass die „Harnvergiftung" sowohl wie das „Nierensiechtum" nur Gruppen darstellen, deren jede sich vielleicht noch in mehrere Krankheitsbilder auflösen lassen wird, sobald die verschiedenen schädlichen Einzelsubstanzen und ihre Beziehungen zu den einzelnen Symptomen bekannt sein werden.

Dem Prinzip der Auffassung von Ascoli, dass die Urämie als einheitlicher Krankheitsbegriff fallen gelassen werden müsse, haben sich eine grosse Zahl von Autoren angeschlossen; ich nenne nur die Namen Widal, Frank[1]), Krehl[2]), Volhard[1]), Gerhardt[1]). Es erscheint jedoch fraglich und ist auch z. B. von Lüthje[1]) schon bezweifelt worden, ob man in die beiden von Ascoli aufgestellten Kategorien sämtliche Fälle der klinisch so ausserordentlich vielgestaltigen Erkrankung einzureihen vermag. Die einfache Ueberlegung ergibt, und darauf hat auch Ascoli ausdrücklich hingewiesen, dass die beiden Urämieformen sich häufig miteinander kombinieren müssen. Denn bei Bestehen einer schweren Nephritis, welche zur Bildung der supponierten Gifte Veranlassung gibt, wird häufig auch die Sekretion der harnfähigen Substanzen gestört sein, so dass auch die Folgen der Retention hinzukommen. Das reine „Nierensiechtum" wird also selten sein. Ebenso wird auch bei langdauernder Retention eine Veränderung des Stoffwechsels — innerhalb oder ausserhalb der Nieren — zustande kommen können, die sekundär die Neubildung von Giften herbeiführt. Diese rein theoretischen Ableitungen müssen also dazu führen, eine weitere Gruppe aufzustellen, welche die Mischfälle enthält. Die praktische Erfahrung bestätigt diese Ueberlegungen durchaus, und es soll später gezeigt werden, dass zu diesen Mischfällen vielleicht die Mehrzahl aller Urämien gehört. Aber auch mit Zurechnung dieser Gruppe ist nicht allen Möglichkeiten Rechnung getragen, denn die klinische Beobachtung registriert noch eine ganze Anzahl von Fällen, die in keines dieser Schemata hineinpassen. Es gibt sicher Fälle von Urämie, die ohne Störung der äusseren Nierensekretion und ohne Krämpfe verlaufen, die also weder einer dieser beiden Formen, noch der Mischform zuzurechnen sind. Ich denke dabei in erster Linie an die Fälle, bei denen psychotische Störungen im Vordergrund stehen. Wir werden also schon zur Aufstellung mindestens einer weiteren Gruppe gezwungen, und fortgesetzte klinische Untersuchungen werden voraussichtlich die Zahl der voneinander zu trennenden Symptomenbilder noch vermehren.

1) Vgl. Diskussion auf dem 28. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1911. Verhandlungen. S. 317 ff.

2) Patholog. Physiologie.



Die Einteilung von Ascoli hat, so sehr sie auch in prinzipieller Beziehung klärend gewirkt hat, einen Fehler: ihre Namengebung beruht auf theoretischen Voraussetzungen und versucht eine ätiologische Scheidung der Symptomenbilder durchzuführen. Meines Erachtens eilt sie hiermit sowohl dem Stand der experimentellen Untersuchungen als der klinischen Beobachtungen voraus. Es scheint mir auch für die weiterere Bearbeitung der Materie viel förderlicher, wenn wir uns zunächst einmal von theoretischen Vorstellungen frei machen und durch ausgedehnte klinische Beobachtungen die verschiedenen Formen der Urämie festlegen. Durch gleichzeitige Stoffwechseluntersuchungen und Heranziehung der experimentellen Ergebnisse können wir dann sehen, wie weit Theorie und Beobachtung übereinstimmen. Mit anderen Worten, es tut zunächst einmal not, dass eine rein symptomatische Einteilung der Urämie aufgestellt werde. Einen Versuch in dieser Richtung zu machen, ist der Hauptzweck der folgenden Mitteilungen, die ich in dem Bewusstsein veröffentliche, dass sie durch weitere zahlreichere klinische Beobachtungen ergänzt und eventuell modifiziert werden müssen.

Bei den Untersuchungen, die im folgenden mitgeteilt werden sollen, wurde noch auf eine weitere Beziehung besondere Rücksicht genommen, die ebenfalls schon verschiedene klinische Beobachtungen nahegelegt hatten. Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Nierenerkrankungen zur Zeit der urämischen Symptome selten Oedeme oder wenigstens hochgradige Wassersucht zeigen; besonders gilt das für die Schrumpfniere. Andererseits tritt bei Nierenerkrankungen, die zu erheblichem Hydrops führen, z. B. bei der Amyloidniere, selten Urämie ein. Es liegen ferner Beobachtungen vor, denen zufolge der Eintritt der Urämie in manchen Fällen zeitlich mit einem schnellen Verschwinden nephritischer Oedeme zusammenfällt (Leube). Auch die Beobachtung, dass dem Ausbruch der Urämie oft eine Polyurie vorausgeht und andererseits, dass tagelang völlige Anurie bestehen kann, ohne dass schwere urämische Symptome auftreten, gehört hierher. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass irgendeine Beziehung zwischen der Ausscheidung von Wasser und dem Ausbruch der Urämie besteht. Ich bin dieser Frage nachgegangen, indem ich in der Mehrzahl der beobachteten Fälle Anhaltspunkte über den Wassergehalt der Körpersäfte zu gewinnen suchte. Die beste erreichbare Grundlage für den Wassergehalt der Körpers gibt die Untersuchung des Blutserums ab, wenn möglich, kombiniert mit laufenden Bestimmungen des Körpergewichts, der Chlorbilanz, Stickstoffbilanz usw. Wenn auch eine verschiedene Verteilung des Wassers in den verschiedenen Körperprovinzen bei kurzfristigen Untersuchungen zu Fehlerquellen Veranlassung gibt, so kann doch mit dieser Methode — besonders bei Versuchsreihen, die an einem und demselben Organismus längere Zeit durchgeführt werden — ein im allgemeinen in grober Annäherung richtiger Schluss auf den



Wasserhaushalt gezogen werden, wie ich das a. a. O.[1]) ausführlich auseinandergesetzt habe. Zu diesen Bestimmungen eignet sich klinisch am besten der Eiweissgehalt des Blutserums, der an Veränderungen der osmotischen Konzentration direkt nicht beteiligt ist und durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten am wenigsten betroffen wird. Er ist daher ein besserer Ausdruck für die Verdünnung oder Eindickung der Blutflüssigkeit, als etwa die Bestimmung des osmotischen Drucks, des Gesamttrockenrückstands, des Stickstoffgehalts, des spezifischen Gewichts und ähnlicher Grössen. Da die auf dem bequemen refraktometrischen Wege erhaltene Eiweisszahl bei Urämie nicht verwertbar ist, weil Retentionsprodukte den Brechungsindex des Blutserums erheblich beeinflussen, habe ich zum Zweck vorliegender Untersuchungen den koagulablen Stickstoff des Blutserums bestimmt und auf Eiweiss umgerechnet.

Die Methode dieser Serumeiweissbestimmung war folgende: Das Blut wurde aus der punktierten Vene direkt in einen Messzylinder gefüllt, der mit eingeschliffenem Glasstopfen verschlossen wurde. Bis zum Absetzen des Serums wurde das Gefäss im Eisschrank aufbewahrt. Je 5 ccm abpipettierten reinen Serums wurden in einem Kjeldahlkolben mit 50 ccm 2 proz. Kaliumbiphosphatlösung versetzt und $^1/_2$ Stunde in kochendem Wasserbad gehalten (der Kjeldahlkolben war mit Rückflusskühler versehen). Dann wurde der Inhalt des Kolbens durch ein aschefreies Filter in einen anderen Kjeldahlkolben filtriert und mit kochendem Wasser nachgespült, solange bis Proben des Filtrats chlorfrei waren. Das Filter mit dem Niederschlag wurde hierauf in den ersten Kolben zurückgebracht und in der üblichen Weise nach Kjeldahl analysiert. Die erhaltene Stickstoffzahl wurde mit 6,25 multipliziert und lieferte so den Eiweisswert. Stets wurden Doppelbestimmungen gemacht.

Zur Methodik der übrigen Untersuchungen, welche die klinische Beobachtung begleiteten, sei folgendes bemerkt.

Die Bestimmung des Reststickstoffs wurde zusammen mit der Eiweissbestimmung vorgenommen. Das bei dieser Bestimmung gewonnene Filtrat wurde mit der Spülflüssigkeit in einem Kjeldahlkolben gesammelt und in der üblichen Weise auf Stickstoff untersucht. Die im folgenden angegebenen Werte geben den Prozentgehalt an Stickstoff an. Bei Weglassung des Kommas bedeuten sie also Milligramme Stickstoff in 100 ccm Blutserum. Auch hier wurden stets Doppelbestimmungen gemacht.

Die Bestimmung des osmotischen Drucks wurde mit der Gefrierpunktsmethode und zwar mit dem Beckmannschen Apparat angestellt, in der von der Firma Köhler in Leipzig gelieferten Form mit selbsttätiger Rührvorrichtung. Hervorzuheben ist, dass diese Untersuchung möglichst bald nach der Blutentnahme stattfinden muss. Ein Aufbewahren des Serums — etwa einen Tag oder länger — gibt zu Fehlerquellen Veranlassung. Es wurden stets mindestens 2 Serum- oder Blutproben untersucht und von jeder mindestens 2 Bestimmungen gemacht.

Die in einem Teil der Fälle ausgeführte Chlorbestimmung im Harn geschah nach Mohr, im Blutserum durch langsame Veraschung und nachherige Bestimmung nach Volhard. Der Chlorgehalt wurde als Chlornatrium berechnet.

---

1) Die refraktometrische Blutuntersuchung und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie des Menschen. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913. Bd. 10. S. 583ff.



Um zu einer symptomatischen Einteilung der Urämie zu gelangen, bin ich von solchen Fällen ausgegangen, in denen ein bestimmtes Symptom oder eine begrenzte Zahl von solchen allein vorhanden war bzw. das Krankheitsbild beherrschte. Diese reinen Fälle sind aus schon erwähnten Gründen selten. Aber sie allein setzen uns meines Erachtens in die Lage, aus dem Spiel der Erscheinungen das für eine bestimmte Noxe Charakteristische zu erkennen und vielleicht auch der Noxe selbst auf die Spur zu kommen. Auf das regelmässig wiederkehrende Hauptsymptom wurde die Namengebung begründet. Auf diese Weise wurden folgende Gruppen aufgestellt: 1. die asthenische Urämie, 2. die Krampfurämie oder epileptiforme Urämie, 3. die psychotische Urämie, 4. die Mischformen. Diese Krankheitsbilder sollen an der Hand entsprechender Fälle nachstehend beschrieben werden.

I. Asthenische Urämie.

Fall 1.[1]) M. I., 59jähr. Ehefrau. Aufgenommen am 5. 4. 1909. Die Frau erkrankte im Sommer 1908 mit Uebelkeit, Brechreiz und Kopfschmerzen, öfters war auch Schwindelgefühl vorhanden. In der letzten Zeit Appetitlosigkeit, häufiges Erbrechen, zeitweise Flimmern vor den Augen, starkes Hautjucken. Sie muss nachts 2—3mal Wasser lassen. Krämpfe waren nie vorhanden, die Beine waren nie geschwollen.

Status am 5. 4. 09: Kräftig genährte Frau. Keine Oedeme. Auf Brust, Rücken, Armen und Unterschenkeln starke Kratzeffekte. Herz nach links dilatiert. 2. Aortenton akzentuiert. Blutdruck 195 mm Hg nach Riva-Rocci. Diffuser Katarrh über den Unterlappen beider Lungen. Nervensystem normal. Psyche: Die Kranke nimmt nur unvollkommen Beziehung zu ihrer Umgebung. Bei der Untersuchung redet sie viel. Sie gibt an, es sei ihr so duselig im Kopf. Im allgemeinen liegt sie ruhig und teilnahmslos da, oft in ganz leichtem Schlummer mit geschlossenen Augen. Leise Geräusche, z. B. das Eintreten des Arztes oder eine an sie gerichtete Frage in gewöhnlichem Konversationston, vermögen sie schon aufzuwecken. Sie gibt, sobald sie erwacht ist, gewöhnlich klare Auskunft, nur meist etwas zögernd. Zuweilen jedoch redet sie verwirrt.

Verlauf: In dem Zustand der Kranken treten trotz verschiedenster therapeutischer Eingriffe keine wesentlichen Aenderungen ein. Sie erbricht viel, namentlich nach jeder Nahrungsaufnahme. Der allgemeine Kräfteverfall nimmt allmählich zu. Der Blutdruck steigt ständig bis auf über 250mm Hg. Neben hie und da auftretenden kurzdauernden Verwirrtheitszuständen ist im allgemeinen nur die Schlafsucht hervortretend. Wird sie jedoch aus dem — stets sehr flachen — Schlummerzustand erweckt, so gibt sie meist durchaus richtige Antworten. Noch eine Stunde vor dem Tode antwortet sie klar und spricht auch zuweilen spontan in durchaus geordneter Weise. Der hochgradig gespannte Puls ist bis kurz vor dem Tode kräftig und regelmässig. Am 13. 4. 09 um 8 Uhr morgens erfolgt unter plötzlichem Aussetzen der Herztätigkeit ohne irgendwelche sonstigen Erscheinungen der Tod.

Klinische Diagnose: Schrumpfniere. Urämie.

Obduktionsdiagnose: Urämie. Granularatrophie beider Nieren. (Mikroskropisch: Hochgradige Bindegewebsentwicklung, zahlreiche Glomeruli hyalinisiert.

1) Der Fall ist im Auszug bereits auf dem 26. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1909, mitgeteilt worden. Vgl. die Verhandlungen: Kochsalzstoffwechsel und Wassergehalt des Blutserums, S. 153.



Vielfach Infiltrationsherde. Einzelne Harnkanälchen erweitert. Gefässe sklerotisch verdickt.) Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel. Sklerose und Atheromatose der Aorta, der Koronararterien und der Nierenarterien. Cystitis. Bronchitis. Emphysem der Lungen. Fibrinöse Pleuritis links. Braune Atrophie der Leber. Pancreatitis interstitialis. Gehirnarterien und Hirnsubstanz normal.

Die hauptsächlichsten Untersuchungsergebnisse sind in nachfolgender Tabelle I zusammengestellt:

Tabelle I (Fall 1).

Datum	Urin			Blutserum			Blut-druck	
	Menge	Δ	NaCl	δ	Eiweiss n. Kjeldahl	Rest-N		
		Grad	pCt.	Grad	pCt.	pCt.	mm Hg	
5. 4. 09	—	—	—	— 0,616	7,4	0,182	195	Aderlass 160 ccm.
6. 4. 09	500	— 0,705	0,22	—	—	—		300 ccm 0,9 proz. NaCl-Lösung subkutan.
7. 4. 09	?	— 0,696	0,33	— 0,666	7,1	0,207	—	Aderlass 30 ccm.
8. 4. 09	800	—	0,30	—	—	—	—	Aderlass 100 ccm, 300 ccm 0,9proz. NaCl-Lösung intravenös.
9. 4. 09	500	—	0,38	—	7,0	0,249	—	Aderlass 30 ccm, 900 ccm 0,9proz. NaCl-Lösung intravenös.
10. 4. 09	300	—	0,42	—	—	—	—	—
11. 4. 09	500	—	0,43	—	—	—	über 250	—
12. 4. 09	?	— 0,850	0,40	— 0,706	6,8	0,274	—	Aderlass 30 ccm, 1000 ccm 0,6proz. NaCl-Lösung intravenös.
13. 4. 09	—	—	—	— 0,736	6,5	0,288	—	Morgens 8 Uhr Exitus. Direkt danach Blutentnahme aus dem Herzen mittels Punktionsspritze.

Die Kochsalzbilanz ist in der Tabelle weggelassen, weil sie wegen des häufigen Erbrechens der Patientin nur in den ersten Tagen aufgestellt werden konnte. Sie war zu dieser Zeit positiv. Es lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit sagen, dass auch in den übrigen Tagen dauernd Kochsalz retiniert wurde.

Der Eiweissgehalt des Blutserums befand sich anfangs — wie aus der Tabelle ersichtlich — in normalen Grenzen und sank nur relativ wenig, in 9 Tagen nur um 0,9 pCt., obwohl mehrfach Aderlässe und Kochsalzinfusionen gemacht wurden. Im allgemeinen pflegt nach solchen Prozeduren eine rapide Verdünnung des Blutes einzutreten. Diese Verdünnung ist also hier ausgeblieben, resp. nur gering gewesen. Aus der Tabelle des osmotischen Drucks sehen wir, dass die schon anfangs bestehende Erhöhung zunahm bis zu dem exorbitanten Wert von 0,736 pCt. Und das geschah, trotzdem wir zuletzt statt einer blutisotonischen Kochsalzlösung 1000 ccm einer 0,6 proz. Kochsalzlösung infundiert hatten. Die Menge des Reststickstoffs stieg ebenfalls trotz aller Verdünnungsversuche ständig an. Die Urinmengen waren bis zum Tode nicht ganz

klein, durchschnittlich 500 ccm. Aber der osmotische Druck des Urins war nur um ein geringes höher wie der des Blutes. Und der Kochsalzgehalt des Urins war sogar niedriger als derjenige der intravenös zugeführten Kochsalzlösung. Der Körper hatte also die Fähigkeit verloren, nicht nur sich durch Entleerung eines hochkonzentrierten Urins von den Stoffwechselschlacken zu befreien, sondern auch durch entsprechende Wasserretention die aufgestapelten Substanzen zu verdünnen.

Fall 2. A. K. Aufgenommen am 4. 11. 1909. Am 22. 8. 09 im Anschluss an Erkältung Schüttelfrost, Schwellung der Gaumenmandeln, Husten. Seit den letzten Tagen des August Flimmern vor den Augen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hautjucken, öfters Nasenbluten und Erbrechen.

Status am 4. 9. 09: Gesicht gedunsen, sonst keine Oedeme. Kratzeffekte am ganzen Körper. Ammoniakalischer Geruch. Angina follicularis. Herz nach links verbreitert. Diastolisches Geräusch an der Spitze, Töne an der Basis klappend. Blutdruck 195 mm Hg. Im Urin mässige Mengen Eiweiss, granulierte und hyaline Zylinder, zahlreiche Leukozyten und Epithelien und einige rote Blutkörperchen. Augenhintergrund: Papille geschwollen, Retinitis albuminurica. Sehschärfe etwa $^1/_{30}$. Uebriges Nervensystem normal. Psyche: Der Kranke macht einen müden Eindruck, er liegt oft im Halbschlummer. Bei Befragen gibt er zögernd Antwort, ist aber zeitlich und örtlich genau orientiert.

5. 9. Der Befund ist der gleiche. Patient erbricht geringe Mengen. Im Urin Albumen 2 pM. Therapie: Aderlass (275 ccm). Diät: Vorwiegend Milch, ausserdem etwas Brei, Butter, Brot, Eier, Kartoffeln. Kochsalzarm. Grosse Flüssigkeitszufuhr (Limonade, Tee).

9. 9. Heftige Kopfschmerzen. Schläft sehr viel. Aderlass (200 ccm). In der Folgezeit ändert sich der Zustand wenig. Psychisch ist nur die Schläfrigkeit bemerkenswert und eine gewisse Trägheit in den Antworten.

20. 9. Starkes Nasenbluten. Starke neue Kratzeffekte, starker ammoniakalischer Geruch. Aderlass (260 ccm). — In den nächsten Tagen trat keine wesentliche Aenderung ein. Die Schläfrigkeit und Benommenheit war bald schwächer, bald stärker. Erbrechen und Nasenbluten traten häufig auf. Therapeutisch wurde auf verschiedenem Wege möglichst viel Flüssigkeit zugeführt, was jedoch seit dem 26. 9. nicht mehr genügend gelang. Seit dem 27. 9. wurde kein Urin mehr entleert, die Benommenheit nahm zu. Seit dem 28. 9. warf sich der Kranke unruhig im Bett herum und schrie um Hilfe. Am 29. 9. trat in tiefem Koma der Exitus ein. Ueber die Verhältnisse des Blutdrucks, Körpergewichts sowie die Resultate der verschiedenen Stoffwechseluntersuchungen gibt Tabelle II Auskunft.

Klinische Diagnose: Nephritis acuta. Urämie.

Obduktionsdiagnose: Glomerulo-tubuläre Nephritis im Stadium der Vernarbung. Urämie. Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Lungenödem. Lobuläre Pneumonie im linken Unterlappen. Geringe fibrinöse Pleuritis mit kleinen Blutungen. Geringer Katarrh des Magens und Duodenums. Stärkerer Katarrh im unteren Teil des Ileum, im Zökum und Rektum. Gehirn o. B.

Epikrise: Das hervorstechendste klinische Symptom war die Schläfrigkeit des Kranken. Krämpfe sind nie aufgetreten. Die in den beiden letzten Lebenstagen beobachteten Delirien sind wahrscheinlich mit der sub finem entstandenen Pneumonie in Zusammenhang zu bringen. Trotz dauernder grosser Flüssigkeitszufuhr und mehrfachen Aderlässen ist eine wesentliche Verdünnung des Blutserums nicht eingetreten (Eiweiss-



Tabelle II (Fall II.)

Datum	Körpergewicht	Flüssigkeitsaufnahme	Urin		NaCl			Blutserum				Blutdruck	
			Menge	Δ	Aufnahme	Ausscheidung	Bilanz	Eiweiss n. Kjehldahl	Rest-N	NaCl	δ	Blutdruck	
	kg	ccm	ccm	Grad	g	g	g	pCt.	pCt.	pCt.	Grad	mm Hg	
1909													
5. 9.	62	3300	1800	— 0,712	0,5	6,1	— 5,6	6,28	0,243	0,71	—	195	Aderlass 275 ccm.
6. 9.	62	3000	1700	— 0,680	1,7	6,6	— 4,9	—	—	—	—	—	—
7. 9.	61	2500	2100	—	1,8	?	?	—	—	—	—	—	—
8. 9.	61	3150	1100	— 0,995	1,5	3,1	— 1,6	—	—	—	—	—	—
9. 9.	61,5	2400	1700	— 0,664	2,0	4,4	— 2,4	5,93	0,273	—	—0,681	184	Aderlass 200 ccm.
10. 9.	61,5	2500	1400	— 0,697	2,3	3,5	— 1,2	—	—	—	—	—	Aderlass 200 ccm.
11. 9.	60	2750	1200	— 0,703	2,5	2,7	— 0,2	—	—	—	—	—	—
12. 9.	59	2750	200	— 0,686	2,5	0,4	+ 2,1	—	—	—	—	180	—
13. 9.	59	2100	1500	— 0,675	2,0	3,4	— 1,4	—	—	—	—	—	1500 ccm 3 proz. Traubenzuckerlösung rektal.
14. 9.	59	2000	1100	— 0,656	2,0	2,0	± 0	—	—	—	—	175	—
15. 9.	58	2200	800	— 0,699	2,3	1,5	+ 0,8	—	—	—	—	—	—
16. 9.	57	1900	1300	— 0,650	1,8	2,4	— 0,6	—	—	—	—	—	1000 ccm Traubenzuckerlsg. rektal.
17. 9.	56	1800	200	— 0,778	2,1	0,6	+ 1,5	—	—	—	—	—	—
18. 9.	55,5	2500	1300	— 0,780	1,4	2,6	— 1,2	—	—	—	—	—	—
19. 9.	55,5	1050	800	— 0,792	0,8	1,5	— 0,7	—	—	—	—	—	—
20. 9.	55,5	1150	400	— 0,776	1,3	0,7	+ 0,6	6,40	0,375	0,60	—0,766	173	Aderlass 260 ccm.
21. 9.	55	1800	200	— 0,836	0,7	0,4	+ 0,3	—	—	—	—	—	1000 ccm 3 proz. Traubenzuckerlösung intraven.
22. 9.	—	1400	800	— 0,992	0,3	2,7	— 2,4	—	—	—	—	—	Desgl. 800 ccm rektal.
23. 9.	—	1200	500	— 0,808	0,2	1,2	— 1,0	—	—	—	—	—	Desgl.
24. 9.	—	1200	500	— 0,831	0	0,9	— 0,9	—	—	—	—	—	Desgl. 700 ccm.
25. 9.	53,5	1000	0	—	0	0	± 0	—	—	—	—	—	Desgl. 1000 ccm.
26. 9.	—	800	400	— 0,830	0	0,7	— 0,7	—	—	—	—	162	Desgl. 800 ccm.
27. 9.	—	1000	0	—	0	—	± 0	—	—	—	—	—	Desgl. 1000 ccm.
28. 9.	—	1000	0	—	0	—	± 0	—	—	—	—	—	Desgl.

gehalt). Der von Anfang an sehr erhebliche Gehalt an Reststickstoff stieg weiter an, ebenso der osmotische Druck des Blutserums. Nur zeitweise ist Oligurie oder Anurie vorhanden. Die Konzentration des Urins aber ist stets eine sehr geringe. Man erkennt das am besten aus den Werten der in diesem Fall täglich gemachten Gefrierpunktsbestimmungen, die einen osmotischen Druck des Urins ergaben, der sich kaum über denjenigen des Blutserums erhebt. Eine Kochsalzretention bestand zwar nicht, im Gegenteil wurde durchschnittlich eine geringe Menge NaCl verloren, doch können daraus bei der sehr kochsalzarmen, zeitweise sogar kochsalzfreien Diät keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden. Jedenfalls lag der Prozentgehalt des Harns an Kochsalz weit unter demjenigen des Blutserums. Auffallend ist die starke Gewichtsabnahme (8,5 kg in 20 Tagen). Der Blutdruck sank allmählich trotz zunehmender Urämie (zum Schluss vielleicht infolge der Pneumonie).

Fall 3. F. H., 26 jähr. Handlungsgehilfe. Aufgenommen am 4. 8. 1909. Vor 14 Tagen Halsentzündung mit Auschwellung der Gaumenmandeln. Seitdem Abge-

schlagenheit, zuweilen Flimmern vor den Augen. In den letzten Tagen nahmen die Urinmengen ab, das Gesicht schien ihm gedunsen.

Befund am 4. 8. 09: Gesicht leicht gedunsen. Sonst keine deutlichen Oedeme. Rachenorgane gerötet und etwas geschwollen. Innere Organe o. B. Sehnen- und Periostreflexe lebhaft, übriges Nervensystem normal. Psyche: Patient schläft viel. Die Stimmung ist etwas weinerlich. Er ist gut über Ort und Zeit orientiert und hat auch sonst keine psychischen Anomalien.

5. 8. Im Urin viel Eiweiss und Blut, im Sediment zahlreiche granulierte und hyaline Zylinder, Leukozyten und Erythrozyten. Therapie: Aderlass 150 ccm, grosse Flüssigkeitszufuhr per os und rectum.

7. 8. Es bestehen mässige Oedeme der unteren Extremitäten.

9. 8. Oedeme der Unterschenkel haben zugenommen. Augenhintergrund normal. Der Kranke fühlt sich besser.

11. 8. Verschlechterung. Erbrechen und Nasenbluten. Der Kranke fühlt sich matt, der Kopf ist ihm eingenommen, er schläft sehr viel. Chemischer und mikroskopischer Urinbefund wie anfangs. Aderlass 220 ccm. Der Kranke, der selber ziemlich willenlos ist, muss auf Wunsch der Anverwandten nach Hause entlassen werden. Er soll dort einige Tage später gestorben sein.

Zu den übrigen Daten vgl. nachstehende Tabelle III.

Klinische Diagnose: Nephritis acuta. Urämie.

Tabelle III (Fall 3).

Datum	Körper-gewicht	Flüssigkeits-aufnahme	Urin			Blutserum			Blutdruck
			Menge	Δ	Eiweiss nach Esbach	δ	Eiweiss nach Kjeldahl	Rest-N	
	kg	ccm	ccm	Grad	pM.	Grad	pCt.	pCt.	mm Hg
1909									
5. 8.	—	—	160	— 0,732	15	— 0,651	5,02	0,166	145
6. 8.	68	—	95	—	15	—	—	—	—
7. 8.	68	2800	60	—	15	—	—	—	135
8. 8.	68,5	2950	115	—	16	—	—	—	—
9. 8.	69	2600	170	—	16	—	—	—	120
10. 8.	69,5	2350	150	—	—	—	—	—	—
11. 8.	69,5	—	—	—	—	— 0,657	5,35	0,222	124

Die urämischen Symptome bestehen bei diesem Kranken also im wesentlichen in Schläfrigkeit und körperlicher Mattigkeit. Keine Krämpfe. Auch in diesem Fall ist der Blutdruck bei zunehmenden urämischen Erscheinungen gesunken. Die Urinmengen blieben dauernd weit hinter der Flüssigkeitszufuhr zurück und dennoch war die osmotische Konzentration des Urins eine ziemlich niedrige. Die mangelhafte Ausscheidungsfähigkeit der Nieren offenbart sich ferner in den hohen Werten des Blutgefrierpunkts und Reststickstoffs.

Fall 4. O. B., 12jähr. Junge. Aufgenommen am 19. 3. 1909. Die Mutter des Kranken befindet sich bereits seit einiger Zeit wegen Scharlach im Krankenhaus. Der Junge weiss von seiner Scharlacherkrankung nichts. Er liege seit 2 Tagen im Bett, weil er mit einem Male am Körper angeschwollen sei.

Befund am 19. 3. 09: Die Haut des Körpers, besonders der Wangen und Augenlider sieht gedunsen aus, Fingereindrücke bleiben jedoch nicht stehen. Es be-



steht eine geringfügige Scharlachschuppung. Tonsillen geschwollen und gerötet. Innere Organe normal.

20. 3. Bei 1000 ccm Flüssigkeitszufuhr 100 ccm Urin. Spezifisches Gewicht des Urins 1026, Eiweissgehalt 6 pM., Blutreaktion positiv, mikroskopisch hyaline und granulierte Zylinder und rote Blutkörperchen. Kein Fieber. Der Junge liegt apathisch da und ist sehr schläfrig. Aderlassblutserum; 7,28 pCt. Eiweiss (nach Kjeldahl), 0,283 pCt. Reststickstoff. Gefrierpunkt — 0,661°.

Bei grosser Flüssigkeitszufuhr (anfangs Zuckerwasser, dann Milch und Wasser) kam in den nächsten Tagen die Diurese in Gang, der Eiweissgehalt des Urins sank schnell, die Schläfrigkeit verschwand, der Junge wurde munter. Bei der Entlassung, am 26. 5. 09 waren nur noch hie und da Spuren Eiweiss im Urin vorhanden.

Klinische Diagnose: Nephritis acuta post scarlatinam. Urämie.

Fall 5. M. G., 26jähr. Ehefrau. Im Krankenhaus behandelt vom 9. 4. bis 18. 6. und vom 24. 7. bis 15. 9. 1909. Seit 2 Jahren häufig Kopfschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen. Seit März 1909 sind diese Erscheinungen stärker geworden, auch sollen die Beine angeschwollen sein.

Während des ersten Krankenhausaufenthaltes (vom 9. 4. bis 18. 6. 09) wurden die in den ersten Tagen spärlichen Urinmengen bald reichlich, die anfangs vorhandenen Unterschenkelödeme schwanden. Der Urin enthielt dauernd geringe Mengen Eiweiss, wenig Formelemente. Das Körpergewicht nahm bis Anfang Mai um 10 kg ab. Der Blutdruck hielt sich um 160 mm Hg. Während jedoch zu Anfang keinerlei urämische Symptome vorhanden waren, trat nach dem Verschwinden der Oedeme am 3. 5. Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Flimmern vor den Augen und häufiges Erbrechen ein, gleichzeitig wurden die Urinmengen wieder geringer, das spezifische Gewicht des Urins höher. Nach Aderlass und Kochsalzinfusion (6. 5. 09) trat Besserung ein. Ein ähnlicher Zustand erfolgte nochmals Ende Mai 1909. Der Blutdruck war zu dieser Zeit auf 200 mm gestiegen. Nach reichlicher Flüssigkeitszufuhr gingen die Symptome schnell zurück. Die Kranke fühlte sich dann besser und wurde am 18. 6. 09 entlassen.

Mitte Juni 1909 trat jedoch von neuem Kopfweh, Uebelkeit, Flimmern vor den Augen, Erbrechen ein und die Urinmenge nahm ab, so dass die Kranke sich am 24. 7. 09 wieder ins Krankenhaus begab.

Befund am 24. 7. 09: Geringes Knöchelödem. Kyphoskoliose. Herz etwas nach links verbreitert. Puls klein und frequent. Dyspnoe.

26. 7. Keine Oedeme mehr. Die Kranke klagt zeitweise über Kopfschmerzen. Im allgemeinen liegt sie ruhig und teilnahmslos da. Zu den verschiedensten Tageszeiten trifft man sie in leichtem Schlummer an. Urinmenge (die vorher 1200 war) 800, bei einer Flüssigkeitszufuhr von 2050. Spezifisches Gewicht des Urins 1007, Eiweiss $1^1/_2$ pM. Blutdruck 165 mm. Aderlassblutserum: Eiweiss 7,20 pCt., Reststickstoff 0,104 pCt. Nach dem Aderlass und grosser Flüssigkeitszufuhr Besserung. In der Folgezeit traten ähnliche Zustände noch einige Male auf, besserten sich aber stets schnell nach Aderlass und Flüssigkeitszufuhr. Der Blutdruck hielt sich längere Zeit um 170 mm. Mit eintretender Besserung ging er allmählich bis auf 140 mm herab. Die Kranke wurde am 11. 9. 09 in leidlichem Zustande nach Hause entlassen.

Klinische Diagnose: Nephritis chronica. Rezidivierende Urämie.

Fall 6. K. T., 40jähr. Schlosser. Aufgenommen am 6. 2. 1913. T. ist angeblich seit 5 Jahren nierenleidend. Er war mehrere Male hier in Behandlung. Während der früheren Krankenhausbeobachtungen war der Blutdruck stets erhöht, die Urinmengen ausreichend. Im Urin fanden sich stets mässige Mengen Eiweiss, Leukozyten, einzelne Erythrozyten, niemals Zylinder. Die Nierengegenden wurden mehrmals druckempfindlich befunden. Oefters bestand leichtes Knöchelödem. Die Beschwerden des Kranken bezogen sich auf Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, grosse Müdigkeit, Schlaf-

losigkeit, Appetitlosigkeit, ferner zuweilen Schmerzen in beiden Bauchseiten. Diese Beschwerden sind auch ausserhalb des Krankenhauses in wechselnder Stärke vorhanden gewesen. Vor etwa 2 Monaten sind Beine, Hände und Gesicht angeschwollen, es traten starke Atemnot, heftige Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen und Husten auf. In der letzten Zeit fühlte er sich sehr matt und schläfrig, hatte keinen Appetit und sah schlecht.

Befund am 6. 2. 13: Blasser Mann. Gesicht etwas gedunsen. Leichtes Oedem der Knöchel und der Uvula. Sonst keine hydropischen Erscheinungen. Atmung beschleunigt, hier und da unregelmässig, zuweilen seufzend. Urinöser Geruch aus dem Munde. An der linken hinteren unteren Lungengrenze Rasselgeräusche, sonst normaler Lungenbefund. Herz nach links verbreitert, sonst normal. Puls regelmässig. Riva-Rocci 195. Bauchorgane normal. Im Urin Spur Eiweiss, mässige Anzahl von Leukozyten, einige Erythrozyten und Epithelien, keine Zylinder. Urinmenge über 1000 (bei 2000 Flüssigkeitszufuhr), spezifisches Gewicht 1003. (Der Kranke kann seinen Urin nicht ganz sammeln.) Augenhintergrund: rechts keine deutlichen Veränderungen, links zirkumpapilläre strahlige weissliche Herde und frische Blutungen. Uebriges Nervensystem normal. Wassermann im Blut negativ. Psyche: Auffallend ist nur die grosse Schläfrigkeit des Mannes. Der Schlaf ist seicht. T. liegt gewöhnlich unbeweglich im Bett und macht einen sehr schlaffen Eindruck. Therapie: Aderlass 300 ccm. Grosse Flüssigkeitszufuhr, Milchdiät, nach einigen Tagen Breizulage (kochsalzarm). Traubenzucker intravenös, später per clysma. Anfangs Kampfer, später Digitalis.

Der Befund ändert sich im weiteren Verlauf sehr wenig. Die Oedeme gehen zurück. Die Urinmengen bleiben relativ hoch (bis 2300), meistens kann der Kranke jedoch seinen Urin nicht vollständig sammeln, da öfters unwillkürlich und von ihm nicht bemerkter Urinabgang erfolgt. Auffallend ist ferner, dass im allgemeinen die willkürliche Urinentleerung nur selten eintritt und dann grosse Mengen auf einmal ausgeschieden werden. Zylinder werden im Urin nie gefunden. Seit dem 13. 2. verschwindet auch jede Spur Eiweiss aus dem Urin. Der Blutdruck hält sich dauernd um 185. In den ersten Tagen der Krankenhausbehandlung gehen die Kopfschmerzen zurück, werden jedoch seit dem 11. 2. wieder stärker, auch tritt einige Male Erbrechen ein. Im Blutserum vom 11. 2.: 0,162 pCt. Reststickstoff. Lumbalpunktion vom 17. 2.: Klarer Liquor. Druck 240 mm. Esbach 2 Teilstriche. Phase I: Opaleszenz. 2 Zellen. (Lymphozyten.) Wassermann negativ. Die Müdigkeit und Schlafsucht nimmt in den nächsten Tagen zu.

Am 18. 2. Temperaturanstieg bis 38,8°.

Am 19. 2. Temperaturabfall.

In der Nacht vom 20. auf den 21. starker Anfall von Kurzatmigkeit, dabei ist T. ziemlich benommen. Als er wieder etwas klar wird, bleibt nur allgemeine Abgeschlagenheit übrig. Zunge stark ödematös.

Am 21. 2. wieder zunehmende Benommenheit, die sich bis zu völligem Koma steigert, in dem nachmittags der Tod erfolgt. Der Blutdruck betrug kurz vor dem Tode 225.

Klinische Diagnose: Schrumpfniere. Urämie.

Obduktionsdiagnose: Striktur der Harnröhre mit konsekutiver, hochgradiger Hydronephrose und starker Zerstörung der Nierensubstanz. Die Nieren bilden dünnwandige fluktuierende Säcke, in deren Wand nur noch geringe Reste von Parenchym vorhanden ist. In dem restierenden Nierengewebe hyaline Degeneration der Glomeruli, fettige Degeneration der Kanälchen, Bindegewebsvermehrung und Lymphozyteninfiltrate. Balkenblase. Erweiterung der Ureteren. Croupöse Pneumonie des rechten Unterlappens. Lungenödem. Hypertrophie des linken Ventrikels.

Bei der Durchsicht obiger Krankengeschichten fällt als regelmässiges klinisches Symptom in erster Linie die Schlafsucnt auf. Die Kranken



schlafen im ganzen ziemlich viel. Dabei ist der Schlaf nur ein ganz oberflächlicher. Schon das Herankommen von Personen an das Krankenbett vermag ihn aufzuheben, und die eben erwachten Kranken sind meist sofort munter und geben klare Antworten. Nur manchmal fällt ein gewisses Zögern in der Sprechweise auf. Bei ungenügender Beobachtung können diese Symptome daher leicht übersehen werden, besonders deshalb, weil die gleichen Patienten oft über Schlaflosigkeit klagen. Das liegt daran, dass der tiefe Schlaf, der allein das Gefühl der Erfrischung erzeugt, fehlt, und das leichte Dahindämmern von den Kranken meist nicht als Schlaf empfunden wird. Oft bekommt man aber doch schon in der Anamnese die Angabe, dass der Kranke in der letzten Zeit häufig, wenn er allein im stillen Zimmer gesessen habe, am hellen Tage eingeschlafen sei, dass er nach dem Mittagessen kaum den Löffel aus dem Munde hatte, als er schon in Schlaf verfallen sei usw. Hand in Hand mit der Schläfrigkeit geht gewöhnlich auch das Gefühl der körperlichen Müdigkeit. Die Kranken geben an, dass sie durch berufliche Arbeiten, die sie sonst anstandslos geleistet hatten, jetzt schnell ermüden, dass ihnen kurzdauerndes Gehen schon schwer fällt usw. Die Beobachtung zeigt, dass sie ruhig im Bett liegen, alle überflüssigen Körperbewegungen meiden, sich kaum aufsetzen, nicht einmal zum Essen. Bei längerdauernder schwerer Urämie geht diese Müdigkeit in eine wirkliche körperliche Schwäche über. Die Kranken werden hinfällig, zu jeder Muskelanstrengung untauglich, der allgemeine Kräfteverfall kommt auch in der Erschlaffung der Gesichtsmuskeln zum Ausdruck. Solche Kranke machen einen apathischen Eindruck. Sie haben wenig Interesse für ihre Umgebung, sprechen spontan sehr wenig, verlangen nichts. Inwieweit hierbei die körperliche Schwäche mitspielt, inwieweit es sich um eine echte geistige Indifferenz handelt, ist oft schwer zu entscheiden. Jedenfalls zeigt die Unterhaltung mit dem Kranken, dass tiefere geistige Störungen nicht vorliegen, dass man höchstens zuweilen von einer gewissen Verlangsamung der Denkweise sprechen kann. Die Schläfrigkeit geht keineswegs immer in das Coma uraemicum über, bleibt vielmehr als solche oft bis zum Tode bestehen. Ausgesprochenes, längere Zeit vor dem Tode vorhandenes Koma gehört also nicht unbedingt zu dem reinen Bild der hier gezeichneten Urämieform, ebensowenig Zustände von Verwirrtheit, wie sie in einem der besprochenen Fälle zur Beobachtung kamen. Sonstige Arten geistiger Störung fehlten in allen Fällen völlig. Auch wurden niemals — das ist von besonderer Wichtigkeit — Krämpfe beobachtet.

Erscheinungen von seiten des Herzens fehlen meist bis zum Tod oder sind sehr geringfügig. Gewöhnlich schlägt das Herz kräftig und regelmässig, nur selten sind geringfügige Störungen der Schlagstärke oder Schlagfolge vorhanden. In Fällen, in denen zur Zeit der Urämie noch infektiöse Krankheitserscheinungen bestehen, können etwaige Herz-



arhythmien usw. nicht ohne weiteres der Urämie zur Last gelegt werden. Dagegen erfolgt der Tod bei dieser Urämieform stets unter dem typischen Bild des plötzlichen Herzstillstandes. Kranke, die eben noch auf Anfragen in geordneter Weise geantwortet haben, legen sich auf die Seite und sind tot. Ueber den Mechanismus dieses plötzlichen Herztodes fehlen noch alle Anhaltspunkte. Der Blutdruck war in der Mehrzahl der Fälle zur Zeit der Urämie gesteigert, sehr deutlich war z. B. im Fall 1 sein kontinuierliches Ansteigen bis zum Tod. Nur im Fall 2 und 3 wurde trotz fortschreitender Urämie ein allmähliches Absinken des Blutdrucks beobachtet. Ob für dieses unterschiedliche Verhalten des Blutdrucks die Funktionstüchtigkeit der Zirkulationsorgane massgebend ist, oder ob es sich um die wechselnde Produktion einer blutdrucksteigernden Substanz handelt, oder ob noch andere Gründe — etwa die Ansprechsfähigkeit des nervösen Apparates — in Betracht kommen, steht dahin. Jedenfalls ist das Verhalten des Blutdrucks in keiner Weise charakteristisch. Von seiten der Lungen kamen nur geringfügige Erscheinungen zur Beobachtung in Form leichter Bronchitis und Emphysem. Ob diesen Erscheinungen etwas Charakteristisches zukommt, ist fraglich. Auf dem Obduktionstisch festgestellte Pneumonien und Lungenödem können agonale Veränderungen sein. Veränderungen des Atemtypus waren selten. Dagegen sind entzündliche Veränderungen und Blutungen der Pleuren wohl mit der Urämie zusammen zu bringen. Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfälle waren oft, aber nicht immer und namentlich nicht dauernd vorhanden. Als anatomische Unterlage für letztgenannte Erscheinungen fanden sich katarrhalische Veränderungen des Magendarmkanals. Sehstörungen und Veränderungen des Augenhintergrundes fanden sich nur in einem Teil der Fälle. Eine ebenfalls inkonstante, wenn auch nicnt seltene Erscheinung war starkes Nasenbluten. Dagegen fand sich fast regelmässig starkes Hautjucken mit entsprechenden Kratzeffekten auf der Haut, die solchen bei Skabies oder Pedikulosis oft sehr ähnlich waren. Oedeme stärkeren Grades wurden zur Zeit der urämischen Symptome nie beobachtet. Vielmehr schloss sich in einem Fall das Auftreten der Urämie unmittelbar dem Verschwinden der Oedeme an.

Nicht immer war eine wesentliche Herabminderung der Urinmengen zu erkennen. Zum Beispiel wurde in Fall 2 (vergl. Tabelle II) zur Zeit schwerer urämischer Symptome noch sehr viel Harn entleert. Aber dieser Urin hatte eine sehr niedrige Konzentration, wie das am besten[1]) aus seiner Gefrierpunktserniedrigung zu ersehen ist, die in dieser Zeit um — 0,70° herum lag, also nicht grösser war, als diejenige des Blutserums

1) NB. Aus dem spezifischen Gewicht des Urins lässt sich in diesen Fällen meist nicht viel erkennen, weil es sehr wesentlich vom Eiweissgehalt abhängig ist. Die Werte des spezifischen Gewichts sind deshalb in den Tabellen meist nicht wiedergegeben.



des gleichen Mannes. Trotzdem später die Mengen des Urins sehr klein wurden, stieg sein osmotischer Druck nicht wesentlich. Daraus geht hervor, dass der Kranke einen konzentrierten Urin nicht mehr entleeren konnte. Das Gleiche ist aus der Kochsalzbilanz zu ersehen. Bei einer sehr kochsalzarmen Diät wurde der — offenbar von früher her noch vorhandene — Kochsalzüberschuss nur langsam entleert. Der prozentuale Kochsalzgehalt (in der Tabelle ist nur die Gesamtmenge wiedergegeben) betrug im Höchstfalle 0,37 pCt., war also wesentlich geringer, wie der des Blutserums. Trotz der sehr geringen Kochsalzzufuhr wurde in der späteren Zeit des Kranken sogar einige Male etwas Kochsalz retiniert. Es war also in allen Fällen die Ausscheidung verschiedener Substanzen durch die Nieren behindert, auch da, wo relativ grosse Urinmengen zunächst eine ausreichende Sekretion vortäuschten. Diese Tatsache, dass die Urämiker oft im Verhältnis mehr Wasser als gelöste Bestandteile ausscheiden, scheint für das Verständnis des Resultats der Blutuntersuchungen von besonderem Wert. Der osmotische Druck des Bluts war in allen Fällen gesteigert, teilweise sehr erheblich, nur im Fall 5 lieferte eine Bestimmung einen Wert, der noch als an der obersten Grenze des Normalen liegend bezeichnet werden kann. Der Reststickstoff war stets vermehrt und erreichte in manchen Fällen einen sehr hohen Wert. Häufig ist er bis zum Tod rapid angestiegen. Doch auch im Fall 4, der in Heilung überging, war der Wert für den Reststickstoff ein sehr hoher. Es kann also der von Hohlweg geäusserten Ansicht nicht zugestimmt werden, dass die starke Erhöhung des Reststickstoffs nur kurz vor dem Tode zustandekomme, wenn ihr auch eine gewisse prognostisch üble Bedeutung nicht abgesprochen werden soll. Die Eiweisskonzentration des Blutserums war nur im Fall 3, dem einzigen, der etwas stärkere Oedeme hatte, wohl etwas herabgesetzt, in allen übrigen Fällen war sie normal oder sogar übernormal. Diese relative Eindickung der Blutflüssigkeit ist umso merkwürdiger, als in der Mehrzahl der Fälle mehrfache Aderlässe vorgenommen und grosse Flüssigkeitsmengen auf verschiedenem Wege zugeführt wurden.

Die Formen der in dieser Gruppe besprochenen Nierenerkrankungen waren pathologisch-anatomisch verschiedene.

Fassen wir zusammen, so sind als regelmässige klinische Symptome dieser Urämiegruppe zu nennen: Schlafsucht und geistige Indifferenz, zunehmende körperliche Hinfälligkeit, event. plötzlicher Herztod. Dazu kommen als Resultate der Stoffwechseluntersuchungen: absolute Verminderung der durch den Urin ausgeschiedenen Substanzen und Versagen der Konzentrationsfähigkeit der Nieren, Hemmung der Verdünnungsfähigkeit des Blutserums, Vermehrung des Reststickstoffs und Erhöhung des osmotischen Drucks im Blut. Sehr häufig kommen hierzu: Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und Hautjucken. — Die wesentlichen Erscheinungen sind also körperliche und geistige Schwäche. Deshalb



wird für diesen Symptomenkomplex der Name „Asthenische Urämie" vorgeschlagen.

II. Krampfurämie (epileptiforme Urämie).

Fall 7. K. K., 29jähriger Eisenbahnangestellter. Aufgenommen am 13. 6. 1909. Die nachträglich erhobene Anamnese ergab, dass Patient aus einer gesunden Familie stammt und früher niemals krank gewesen ist. Er hat seinen Militärdienst in normaler Weise absolviert und sich als Beamter nie etwas zu Schulden kommen lassen. Auch die bei den Angehörigon angestellten Erhebungen ergaben, dass er ein guter Schüler war und dass niemals geistige Abnormitäten, insbesondere nie Krampfanfälle oder Aequivalente bei ihm beobachtet wurden. Zwei Wochen vor der Krankenhausaufnahme zog er sich eine starke Erkältung zu, die Gaumenmandeln waren so stark geschwollen, dass er kaum schlucken konnte. 8 Tage vor der Krankenhausaufnahme hatte er Schmerzen im Leib und im Kreuz, ferner Herzklopfen und Kopfschmerzen. Vor 3 Tagen hatte er zum ersten Mal Erbrechen. Am Tage vor der Krankenhausaufnahme wurde er nach Aussage der Angehörigen bewusstlos (etwa $^1/_2$ Stunde lang). Gleichzeitig traten Zuckungen am ganzen Körper auf. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus am 13. 6. 1909 war Patient schwer besinnlich, antwortete träge und unvollständig. Der psychische Eindruck war der eines postepileptischen Dämmerzustandes. Die Bauchdeckenreflexe fehlten, die Pupillen reagierten prompt, die übrigen Reflexe waren etwas lebhaft. Keine Störung der Sensibilität oder Motilität. Die Zunge wurde zitternd hervorgestreckt, es fand sich darauf ein grosser, ziemlich frischer Zungenbiss. Das Gesicht sah etwas gedunsen aus, sonstige Oedeme fanden sich nicht. Herzdämpfung etwas nach links verbreitert, zweiter Aortenton etwas verstärkt, keine Geräusche. Uebrige Organe o. B. Blutdruck nach Riva-Rocci 168 mm Hg. Der Urin war trüb, sauer, vom spezifischen Gewicht 1018 und sehr stark eiweiss- und bluthaltig; mikroskopisch fanden sich grosse Massen granulierter und hyaliner Zylinder, zahlreiche Erythrozyten, einige Leukozyten. Patient konnte schlecht sehen. Der Augenhintergrund war normal. Im Laufe des Tages stellte sich ein Schüttelfrost ein, Patient fror und zitterte heftig am ganzen Körper. Diät: mässige Mengen Kochsalz, sonst ohne Beschränkung.

14. 6. Patient ist heute vollständig klar und beschwerdefrei.

15. 6. Um 3 Uhr nachmittags traten ohne alle Vorboten klonische Zuckungen beider Arme auf, während die Beine in starrem Tonus übereinandergestreckt lagen. Die Atmung wurde keuchend, das Gesicht zyanotisch. Zwischen den fest aufeinandergepressten Zähnen quoll Schaum und Blut hervor. Urin ging während des Anfalls spontan ab. Es bestand völlige Bewusstlosigkeit. Die Pupillen waren lichtstarr. Die Patellar- und Achillessehnenreflexe lebhaft, Babinski beiderseits positiv. Der Anfall dauerte etwa 5 Minuten. Alsdann verfiel Patient in ruhigen Schlaf. Die Pupillen reagierten wieder, Babinski war nicht mehr auslösbar, die Reflexe nur noch etwas lebhaft. Nach $^1/_4$ Stunde erwachte Patient wieder und hatte keine Erinnerung an das Geschehene. Therapie: Aderlass. Diät: nur Tee und Wasser.

16. 6. Patient hat heute Kopfschmerzen und gibt an, etwas undeutlich zu sehen. Im Augenhintergrund fand sich rechts eine leichte Trübung der Netzhaut und beiderseits stark gefüllte Venen. Sonst hatte Patient seit dem Anfall keine Beschwerden. Es bestand keine Spur von Benommenheit, Patient war munter und antwortete prompt und klar auf alle Fragen. Da trat plötzlich um $5^1/_4$ Uhr nachmittags ein Anfall auf, der dem tags zuvor beobachteten genau glich. Der Zungenbiss war ein ausserordentlich starker. Kurze Zeit nach dem Anfall wieder völliges Wohlbefinden.

In der Nacht vom 16. 6. zum 17. 6. wiederholte sich der gleiche Anfall. Von jetzt an bekam Patient 3—5mal täglich 1 g Bromkali. Diät: ziemlich kleine Kochsalzmengen, sonst wieder ohne Beschränkung (in der ganzen Folgezeit).



In der Folgezeit traten keine Anfälle mehr auf. Das Allgemeinbefinden war ein gutes, das Sensorium völlig frei, die Steigerung der Reflexe und die Erhöhung des Blutdrucks machten allmählich einem normalen Verhalten Platz. Der Urin enthielt noch immer Blut und Formelemente, sein Eiweissgehalt ging jedoch bedeutend herunter.

In den ersten zwei Tagen des Krankenhausaufenthalts wurden Temperaturen bis 38,1° beobachtet, seitdem war kein Fieber mehr vorhanden. Die serologische Untersuchung auf Typhus, sowie Lues fiel negativ aus.

Am 27. 6. wurde das Bromkali plötzlich ausgesetzt und der Patient durfte aufstehen. Es trat kein Anfall auf. Patient fühlte sich auch ausserhalb des Bettes völlig wohl und zeigte keine Erscheinungen körperlicher oder geistiger Ermüdung. Doch wurde nach 1tägigem Aufsein wegen Zunahme der Albuminurie und Hämaturie wieder Bettruhe verordnet. Auch eine 4 Tage lang gegebene Kochsalzzulage von je 10 g löste keinen Krampfanfall aus.

Im Verlauf der nächsten Wochen gingen die nephritischen Erscheinungen weiter zurück. Nach 1 Zuckerwassertag am 29. 7. 1909 verschwand das Harneiweiss vollkommen. Ausser einer geringen Hypertrophie des linken Herzens war nichts Pathologisches bei dem Patienten mehr nachweisbar. Er wurde am 19. 8. 1909 entlassen.

Die Verhältnisse der Urinausscheidung, der Blutkonzentration usw. zeigt die Tabelle IV.

Klinische Diagnose: Nehritis acuta. Urämie.

Tabelle IV (Fall 7).

Datum	Körpergewicht	Flüssigkeitsaufnahme	Urin			NaCl			Blutserum			Blutdruck
			Menge	NaCl	Eiweiss (Esbach)	Einfuhr	Ausfuhr	Bilanz	Eiweiss (Kjeldahl)	Rest-N	δ	
	kg	ccm	ccm	pCt.	pM.	g	g	g	pCt.	pCt.	Grad	mm Hg
1909												
15. 6.	70,0	1500	1300	0 74	8	7,4	9,6	— 2,2	6,01	0,052	—0,560	168
16. 6.	70,0	1250	?	0,71	8	0	?	?	—	—	—	—
17. 6.	69,9	1200	?	0,39	9	5,5	?	?	—	—	—	—
18. 6.	69,5	1450	1200	9,79	3	7,2	9,5	— 2,3	—	—	—	—
19. 6.	69,5	1800	1400	0,96	$1^1/_2$	6,9	13,4	— 6.5	—	—	—	168
20. 6.	69,0	1770	2300	0,83	$1^1/_2$	7,8	19,1	—12,3	—	—	—	—
21. 6.	68,5	1800	800	1,01	$^3/_4$	8,1	8,1	± 0	—	—	—	142
22. 6.	67,9	1800	1000	0,77	1	4,3	7,7	— 3,4	6,84	0,062	—0,590	142
23. 6.	67,9	1650	1900	0.47	1	4,2	8,6	— 4,4	—	—	—	—
24. 6.	66,5	1750	1400	0,61	1	3,9	8,5	— 4,6	—	—	—	—
25. 6.	66,0	1750	1500	0,58	$^3/_4$	4,0	8,7	— 4,7	—	—	—	—
26. 6.	66,0	1600	?	0,31	$^3/_4$	4,2	?	?	—	—	—	—
27. 6.	66,0	1550	1600	0,46	$^1/_2$	4,3	7,4	— 3,1	—	—	—	106
28. 6.	66,0	1800	1500	0,72	$^1/_2$	4,6	10,8	— 6,2	—	—	—	—
29. 6.	66,0	1800	2000	0,51	$^1/_2$	4 3	10.2	— 5,9	—	—	—	—
30. 6.	66,0	1800	1700	?	$^3/_4$	4,7	?	?	—	—	—	—
1. 7.	66,0	1800	1300	0,34	?	4,7	4,4	+ 0,3	—	—	—	—
2. 7.	66,5	1800	1800	0,41	$^4/_{10}$	5,1	5,7	— 0,6	—	—	—	—
3. 7.	67,0	1800	1100	1,32	$^1/_4$	15,0	14,5	+ 0,5	—	—	—	—
4. 7.	67,0	1800	1000	?	$^1/_4$	14,5	?	?	—	—	—	—
5. 7.	67,5	1800	1100	0,84	$^1/_2$	14,7	9.2	+ 5,5	—	—	—	—
6. 7.	67,5	1800	1000	0,78	$^4/_{10}$	14,7	7,8	+ 6,9	—	—	—	—
7. 7.	67,0	1800	1500	0,65	$^4/_{10}$	4,7	9.8	— 5,1	—	—	—	112
8. 7.	68,0	2050	900	0,53	$^1/_2$	5,1	4,8	+ 0,3	—	—	—	—
9. 7.	68,0	1800	2200	0,37	$^4/_{10}$	4.7	8.1	— 3,3	—	—	—	—
10. 7.	68,0	1850	1500	0,43	$^1/_4$	5,0	6,5	— 1,5	—	—	—	—
11. 7.	68,0	1800	?	0,47	$^1/_2$	4,9	?	?	—	—	—	—
12. 7.	—	1750	1100	0,47	—	5,2	5,2	± 0	—	—	—	121





Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Ausscheidung von Wasser und Kochsalz durch die Nieren kaum jemals beeinträchtigt war. Vielmehr wurden anfangs, wohl infolge der nur mässige Kochsalzmengen enthaltenden Diät und der gleichzeitigen Bromkalidarreichung, beträchtliche Chlornatriummengen ausgeschwemmt. Mit dem Chlornatrium dürfte auch Wasser zu Verlust geraten sein, wie aus der anfänglichen starken Gewichtsabnahme mit Wahrscheinlichkeit hervorgeht. Auch die grossen Kochsalzdosen, die probeweise 4 Tage lang (vom 3. bis 6. 7. 1909) gereicht wurden, bewältigte der Kranke ziemlich gut. In der ganzen Zeit der Beobachtung waren nicht nur die Urinmengen ausreichende, sondern auch die Kochsalzkonzentration des Urins entsprach durchaus normalen Verhältnissen. Zur Zeit der schweren Krampfanfälle war der Gefrierpunkt des Blutes ein völlig normaler, auch eine spätere Untersuchung ergab höchstens einen an der oberen Grenze des Normalen stehenden Wert. Die Menge des Reststickstoffs war nicht erhöht. Die Eiweisskonzentration des Blutserums lag in normalen Grenzen.

In der Zeit zwischen den einzelnen Anfällen war das geistige und körperliche Verhalten des Patienten ein ganz normales. Mehrfach war der Kranke schon $^1/_4$ Stunde nach einem schweren Anfall wieder völlig munter. Insbesondere fehlte, abgesehen von dem ersten Krankenhaustag, das Symptom der Schlafsucht vollständig. Die Anfälle selbst unterschieden sich durch nichts von genuin epileptischen.

Es waren deshalb anfangs erhebliche Zweifel entstanden, ob es sich überhaupt um Urämie handle. Ohne die Urinuntersuchung hätte das Zustandsbild des Patienten zunächst nicht an Urämie denken lassen. Es wurde deshalb anfangs der Vermutung Raum gegeben, dass bei einem epileptisch veranlagten Individuum das Hinzutreten einer akuten Nephritis die Insulte ausgelöst hätte, ähnlich wie das z. B. bei übermässigem Alkoholgenuss bekannt ist. Die nachträglich auch von seiten der Angehörigen erhobene Anamnese, sowie der Verlauf und das Verhalten nach plötzlichem Aussetzen des Bromkali und nach Kochsalzzulagen liessen diese Annahme mit Sicherheit ausschliessen. Es kann sich also nur um eine mit epileptiformen Krämpfen einhergehende akute Nephritis gehandelt haben, ohne jede nachweisliche Störung der äusseren Nierensekretion, ohne nachweisbare Sammlung von Harnschlacken im Blut. Während ein Aderlass keine ersichtliche Wirkung hatte und die Art der Nahrung ohne jeden Einfluss war, hörten mit der Darreichung von Bromkali die Anfälle sofort auf. Inzwischen gingen die Erscheinungen der Nephritis zurück, so dass später nach Weglassen des Bromkali die Krämpfe (und sonstigen urämischen Erscheinungen) nicht wiederkehrten.

Fall 8. A. D., 43 jähr. Schriftgiesser. Aufgenommen am 28. 3. 1912. Wie aus den Angaben der Ehefrau und den nachträglichen Mitteilungen des Kranken hervorgeht, leidet er seit 4 Jahren an Nierenentzündung. Im letzten Jahr hat er dreimal in vierteljährlichen Abständen einen Krampfanfall gehabt. Eine Stunde vor der



Aufnahme ins Krankenhaus hat er in der Strassenbahn einen Krampfanfall gehabt, bei dem er 10—15 Minuten bewusslos war. Seit $^1/_4$ Jahr verspürt er grosse Mattigkeit und viel Kopfschmerzen, das Gedächtnis hat abgenommen, ebenso in der letzten Zeit die Sehschärfe. Die Urinmenge ist vermindert gewesen, manche Tage hat er gar keinen Urin gehabt. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus — 1 Stunde nach dem letzten Anfall — ist er psychisch völlig klar, gibt prompte und korrekte Antworten. Doch sagt er: Ich bin so müde und matt, am liebsten möchte ich mich in eine Ecke legen und schlafen. Er schwankt beim Stehen und kann sich kaum auf den Beinen halten. Starker Uringeruch aus dem Munde. Keine Oedeme. Innere Organe normal. Retinitis albuminurica. Uebriges Nervensystem normal. Blutdruck 200 mm. Urin: Menge reichlich (über 2200 in den ersten 24 Stunden). Kochsalzgehalt 0,39 pCt., Gefrierpunkt — 0,522°, Eiweissgehalt 1 pM. nach Esbach, kein Blut, mässige Anzahl granulierter Zylinder. Nach einem Aderlass von 250 ccm fühlt sich Pat. viel wohler. Blutserum: 6,44 pCt. Eiweiss (nach Kjeldahl); 0,078 pCt. Reststickstoff; Gefrierpunkt — 0,594°, Kochsalzgehalt 0,69 pCt.

Es werden grosse Flüssigkeitsmengen dargereicht. Die Diät besteht (bis zum 2. 5.) ausschliesslich aus Tee und Zuckerwasser.

In den folgenden Tagen ist das subjektive Befinden ein sehr gutes, die Verhältnisse der Urinausscheidung und des Blutdrucks bleiben die gleichen.

Am 31. 3. 12 bekommt Pat. Besuch seiner Angehörigen. Er spricht mit ihnen in völlig normaler Weise, fühlt sich wohl und ist heiterer Stimmung. Plötzlich, nach etwa $^1/_4$stündiger Anwesenheit des Besuchs, ohne dass irgendwelche Aufregung vorhergegangen wäre, wird er unruhig, bekommt klonische Krämpfe in allen Extremitäten, die nur kurze Zeit anhalten und einem leichten Tonus Platz machen, spricht lallend unzusammenhängende Worte und sprudelt in angestrengter Atmung Schleim aus dem Munde. Es entsteht ein Zugenbiss, der etwas blutet. Die Bewusstseinsstörung steigert sich zu völliger Bewusstlosigkeit, die etwa 5—10 Minuten anhält. Die Pupillen reagieren in dieser Zeit nur sehr träge auf Lichteinfall. Die Bewusstseinsstörung hellt sich dann allmählich auf, der Kranke reagiert bisweilen wieder auf Anruf und $1^1/_2$ Stunden später ist er wieder vollständig bei Besinnung. Er weiss nichts von dem Anfall, erinnert sich nur, dass wieder irgend etwas vorgefallen sein muss, weil er nicht gemerkt hat, wie seine Angehörigen von ihm weggegangen sind. Er gibt korrekte Antworten, ist örtlich und zeitlich gut orientiert, hat keine Kopfschmerzen, fühlt sich nicht besonders matt. Als er erfährt, dass er wieder einen Anfall gehabt hat, bedauert er, dass er in solchen Anfällen völlig unzurechnungsfähig sei und nicht für sein Handeln einstehen könne.

In den folgenden Tagen wieder subjektiv und objektiv gutes Befinden, Urinverhältnisse unverändert. Seit dem 2. 4. wird der Nahrung Milch in steigenden Mengen zugelegt.

Am 3. 4. um 3 Uhr nachmittags plötzlich einsetzender tonischer Krampf mit Bewusstlosigkeit von 5 Minuten Dauer. Dabei Zungenverletzung. Der Kranke fühlt sich schwach nach dem Anfall, ist aber sehr bald wieder bei völlig klarem Bewusstsein. Er bekommt von jetzt ab viermal täglich 1 g Bromkali. In der nächsten Zeit treten keine Anfälle oder sonstige urämische Erscheinungen mehr auf. Der Eiweissgehalt des Urins geht allmählich auf durchschnittlich 0,4 pCt. herunter. Der Blutdruck sinkt allmählich bis auf 145 mm. Es werden zur Nahrung Zulagen von Brei, Eiern, Kompott usw. gegeben.

Am 26. 4. 12 wird die Bromkalimedikation unvermittelt abgesetzt. Trotzdem treten keine weiteren Anfälle mehr auf und das Gesamtbefinden ist gut. Die Urinmengen bleiben hoch, der Eiweissgehalt schwankt zwischen 0,4 und 0,6 pM., der Blutdruck zwischen 145 und 175 mm.

Am 15. 5. 12 wird D. als gebessert entlassen.



Klinische Diagnose: Chronische rezidivierende, parenchymatös-interstitielle Nephritis. Urämie.

Auch bei diesem Kranken handelte es sich also um Krampfanfälle, die ganz wie epileptische aussahen. Die nephritischen Erscheinungen standen zur Zeit der Krampfanfälle auf ihrem Höhepunkt, um später nachzulassen. Allerstrengste Diät (Tee und Zuckerwasser) hatte ebensowenig einen günstigen Einfluss auf das Krankheitsbild, als eine freiere Kostform es verschlimmerte. Mit der Bromkalidarreichung schwanden die Anfälle prompt. Die Intervalle zwischen den Anfällen waren frei von psychischen Erscheinungen.

Die beiden hier mitgeteilten Fälle sind einander sehr ähnlich. Im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen die Krämpfe. Sie treten ganz unvermittelt auf, haben tonisch-klonischen Charakter und können den ganzen Körper betreffen, ohne dass immer ein bestimmtes Muskelgebiet als Ausgangspunkt bzw. als zuerst befallen zu erkennen wäre. Es tritt Schaum vor den Mund, die Zunge wird verletzt, die Lippen werden zyanotisch, die Atmung keuchend. Die Pupillen reagieren schlecht oder gar nicht auf Lichteinfall. Das Verhalten der Sehnenreflexe ist verschieden. Während des Anfalls ist völlige Bewusstlosigkeit vorhanden. Der Anfall als solcher ist von denjenigen bei genuiner Epilepsie durch nichts mit Sicherheit zu unterscheiden. Auffallend ist nur, dass die Aura meist völlig fehlt und ein Dämmerzustand auch nach gehäuften Anfällen gewöhnlich nicht oder nur eine ganz kurze Zeit lang zu erkennen ist. Vielmehr ist der Kranke entweder sofort nach dem Anfall wieder bei völlig klarem Bewusstsein, oder es folgt dem Anfall ein kurzdauernder Schlafzustand, aus dem der Kranke mit klaren Sinnen erwacht. Manchmal ist ein gewisser Grad von Mattigkeit nach dem Anfall bemerkbar. Stets ist völlige Amnesie in bezug auf die Zeit des Anfalls vorhanden. In den anfallsfreien Perioden ist meist keinerlei Schläfrigkeit, Hinfälligkeit usw. zu erkennen. Von genuiner Epilepsie ist die Erkrankung mit Sicherheit nur durch die Anamnese, den weiteren Verlauf, das Verhalten gegenüber dem Bromkali und Kochsalz und durch das Zusammenfallen der Anfälle mit Verschlimmerungen der Nephritis zu unterscheiden. In den beiden oben beschriebenen Fällen, in denen genaue Erkundigungen von seiten der Angehörigen eingezogen wurden, fehlten alle jene Momente, die in der Vorgeschichte des Epileptikers vorzukommen pflegen. In beiden Fällen sistierten die Anfälle sofort nach der Bromkalidarreichung. Als man nun zu einer Zeit, in der die nephritischen Symptome nachgelassen hatten, das Bromkali plötzlich aussetzte und den Kranken aufstehen liess, oder grosse Kochsalzzulagen gab, trat nicht, wie beim Epileptiker so sehr häufig, ein neuer Anfall auf, sondern die Anfälle blieben auch weiterhin weg. Der Blutdruck war in beiden Fällen auf der Höhe der Erkrankung wesentlich gesteigert.



Die chemischen Untersuchungen lehren, dass bei dieser Art der Urämie in ihrer reinen Form Störungen der äusseren Nierensekretion und die konsekutive Anhäufung von Harnschlacken im Blut fehlen. Die Urinmengen sind nicht wesentlich vermindert, der Gefrierpunkt und die Chloridausscheidung im Urin normal. Der Reststickstoff des Blutserums ist nicht vermehrt, sein osmotischer Druck nicht wesentlich erhöht. Der Verlauf der Nephritis wie der Urämie wird durch Weglassen des Kochsalzes und anderer „nierenreizender" Substanzen aus der Nahrung in keiner Weise beeinflusst. Der Nutzen des Aderlasses und der grossen Flüssigkeitszufuhr ist kein so offenkundiger wie bei der erstbesprochenen Gruppe von Urämiefällen. Dagegen fehlt ebenso wie bei dieser eine Verdünnung des Blutserums und stärkere Oedeme. Die Formen der Nierenerkrankung waren, soweit sich klinisch erkennen liess, in den beiden skizzierten Fällen verschiedene, trotz der fast identischen Aeusserungen der Urämie.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Das wesentliche Merkmal der reinen Krampfurämie sind epileptiforme Krämpfe, die periodisch mit Verschlimmerungen der Nephritis wiederkehren und nach Bromkalidarreichung sowie bei Besserung der Nephritis verschwinden. Als negative Symptome sind zu nennen: Psychische Intaktheit in den anfallsfreien Perioden. Fehlen von erkennbaren Veränderungen der äusseren Nierensekretion und der Blutzusammensetzung. Einflusslosigkeit der Diätform.

Den wesentlichen klinischen Symptomen entsprechend, wird für dieses Krankheitsbild der Name „Krampfurämie oder epileptiforme Urämie" vorgeschlagen.

Die übrigen klinischen Erscheinungsformen der Urämie sollen im II. Teil dieser Arbeit Besprechung finden, ein kurzer III. Teil soll die Beziehungen zwischen Urämie und Wasserhaushalt schildern.



X.

Aus der II. inneren Abteilung des städt. Krankenhauses Charlottenburg-Westend (Oberarzt: Dr. Werner Schultz).

Ueber Transfusionen am Menschen mit serumhaltigem und serumfreiem Blut.

Von

Dr. **Margarete Levy,**

chem. Assistentin, jetzt Volontärassistentin der I. med. Universitätsklinik in Berlin.

(Mit 7 Kurven im Text.)

Die Idee, Menschen zum Ersatz verloren gegangenen Blutes körper- bzw. artfremdes Blut zuzuführen, reicht bis ins Mittelalter zurück. Nach mannigfachen Schicksalen erlebte die Methode der Transfusion eine neue Blütezeit in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts. Wenn diese nur von kurzer Dauer war, so hatte das seinen Grund darin, dass nach der Transfusion schwere Erscheinungen, die öfters den Exitus des Patienten zur Folge hatten, auftraten. Worauf diese beruhen, wenn man die damals übliche Methode der Transfusion mit Lammblut anwendet, wies Landois (1) nach. Er zeigte als erster, dass artfremde Erythrozyten im Serum des Empfängers der Hämolyse verfallen, und dass der Schüttelfrost, das Fieber, die Hämoglobinurie, kurz alles das, was wir mit Transfusionserscheinungen bezeichnen, eine Folge des Blutzerfalls sei. Er wies weiter nach, dass bei Transfusionen mit arteigenem Blut die Hämolyse der Erythrozyten ausbleibt. Landois führte, abgesehen von einigen technischen Einzelheiten, die Transfusion mit Menschenblut in der jetzt gebräuchlichen Form ein.

Während Hasse nach wie vor für die Transfusion mit Lammblut plädierte, weil sie viel wirksamer und energischer sei, wies Landois immer wieder auf die Notwendigkeit hin, mit Menschenblut zu transfundieren.

Warme Anhänger fand die Methode bald bei den beiden Klinikern Quincke und v. Ziemssen.

So sagt Quinke (2) in zwei im Deutschen Archiv f. klin. Med. Bd. 18 erschienenen Arbeiten, dass bei schweren Anämien der Eintritt einer unerklärlichen Besserung zeitlich mit der Transfusion zusammenfällt.

Auch v. Ziemssen (3) berichtet über einen Fall von schwerer progressiver Anämie, der in 2 Monaten siebenmal transfundiert und gebessert wurde.



In späteren Publikationen von Ewald (4), Sachs (5), Cahn (6), Weber (7) u. a. wird ebenfalls auf die günstige Wirkung der Bluttransfusion hingewiesen.

Wenn trotzdem die Transfusion nicht recht Eingang in die Therapie finden konnte, so war der Grund dafür der, dass auch bei Verwendung von Blut derselben Spezies öfters bedrohliche Erscheinungen auftreten.

In der letzten Auflage von Eulenburgs Realenzyklopädie meint Coste (8), dass die Transfusion nicht ungefährlich sei, dass ihre Bedeutung gering sei, und dass ein Ersatz für sie geschaffen sei durch die Kombination der intravenösen Kochsalzinfusion mit Nebennierenpräparaten.

In neuerer Zeit haben sich besonders Grawitz (9) und Schultz (10) um die Transfusion verdient gemacht. W. Schultz zeigte, dass das Auftreten von bedrohlichen Transfusionserscheinungen abhängig sei von der Anwesenheit von Hämolysinen und Agglutininen im Serum gegenüber den Erythrozyten derselben Spezies, und dass eine Transfusion dann gefahrlos zu gestalten sei, wenn sie ausgeführt wurde, nachdem ein Versuch im Reagenzglas die Abwesenheit von Lysinen und Agglutininen ergeben habe. Es scheint aber, als ob man, abgesehen von Lysinen und Agglutininen, ohne die Annahme einer primär toxischen Wirkung des Serums nicht auskommt, um Erscheinungen zu erklären, die bei Abwesenheit dieser Substanzen zu beobachten sind. Auf diese Verhältnisse hat W. Schultz ausführlich in einer Arbeit „Weitere Beiträge zur Transfusionsfrage" hingewiesen.

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren haben wir auf der Abteilung von Herrn Oberarzt W. Schultz eine Reihe von Transfusionen gemacht. Die Indikation zur Transfusion gaben perniziöse und Karzinomanämien ab.

Die Technik gestaltete sich folgendermassen: Anstellung der Vorprobe auf Hämolysine und Agglutinine in folgender Weise: Es wird erstens in einem Reagenzglas zusammengebracht 1 ccm Serum des Spenders und 1 ccm einer 5 proz. Lösung der dreimal in 0,9 proz. NaCl-Lösung gewaschenen Erythrozyten des Empfängers, und zweitens 1 ccm Serum des Empfängers mit 1 ccm der 5 proz. Erythrozytenlösung des Spenders. Die Gemische bleiben zwei Stunden bei 37° im Brutschrank; dann wird abgelesen. Nur bei Fehlen von Hämolysinen und Agglutininen gelangt das betreffende Blut zur Verwendung, andernfalls wird die Probe mit einem anderen Blut wiederholt.

Zur Transfusion werden dem Spender ca. 200 ccm Blut mittels der Straussschen Kanüle aus der gut gestauten Vena cubitalis entnommen. Das Blut fliesst in ein bereitgehaltenes steriles Glasgefäss, in welchem mit einem Glasstab, der an seinem unteren Ende einen Gummiüberzug trägt, das Blut durch vorsichtiges Rühren mindestens $^1/_4$ Stunde lang defibriniert wird. Dann wird das defibrinierte Blut durch ein steriles Tuch in ein steriles Glas filtriert und gut zugedeckt mindestens eine Stunde bei Zimmertemperatur gehalten. Alsdann wird es auf Körper-



temperatur erwärmt und in die Vena cubitalis ganz nach Art der intravenösen Kochsalzinfusion infundiert.

Dass aber auch unter Berücksichtigung biologischer Vorproben und sorgfältigster Ausführung der Technik nach der Transfusion einmal Transfusionserscheinungen, speziell die Temperaturerhöhung, auftreten, das andere Mal fehlen, mögen folgende kurze Notizen aus den Krankengeschichten und Kurven erläutern:

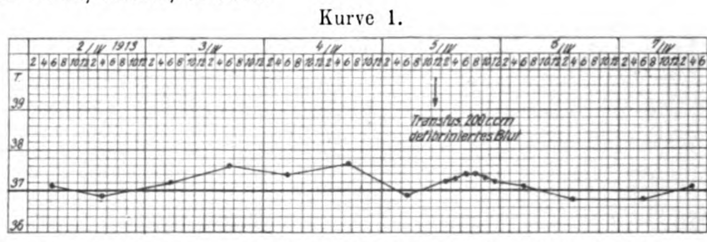
I. Frau P. B., 28 Jahre.

Diagnose: Perniziöse Anämie. Transfusion mit 100 ccm defibriniertem Blut am 17. 3. 1913.

Die Temperatur, die vorher subfebril war, erfährt durch die Transfusion keine Veränderung. Puls ohne Besonderheit. Kein Schüttelfrost, kein abnormer Schweissausbruch, kein Ikterus. Urin frei von Albumen und Sanguis.

II. H. M., Maurer, 62 Jahr.

Kurve 1.

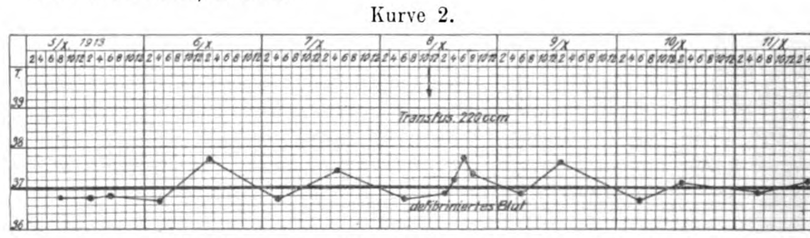


Diagnose: Carcinoma ventriculi. Starke sekundäre Anämie. Transfusion mit 200 ccm defibriniertem Blut am 5. 4. 1913. Transfusion ohne jede Reaktion ertragen.

III. Idem. Transfusion am 29. 4. 1913 mit 120 ccm defibriniertem Blut. Ganz geringe Temperaturerhöhung. Sonst keine Reaktion.

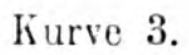
IV. Frau A. S., 54 Jahr.

Kurve 2.

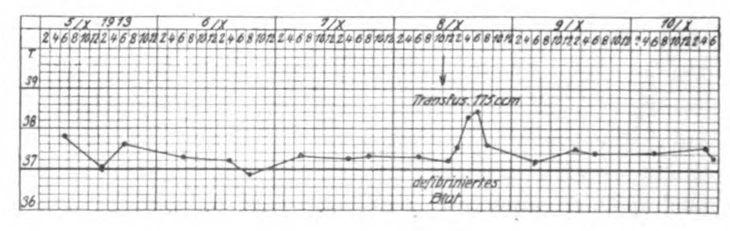


Diagnose: Carcinoma intestini. Starke sekundäre Anämie. Bluttransfusion mit 220 ccm defibriniertem Blut. Temperatur steigt nicht an. Kein Schüttelfrost, keine Pulsveränderung. Der Urin ist frei von Albumen, Sanguis und Urobilinogen.

V. J. B., 50 Jahr.



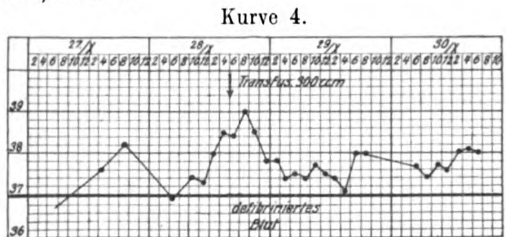
Kurve 3.



Diagnose: Perniziöse Anämie. Bluttransfusion mit 175 ccm defibriniertem Blut am 8. 10. 1913. Die Temperatur, die vorher subfebril war, steigt ohne besonderen Schüttelfrost bis über 38° an. Keine Zeichen von Blutzerfall. Urin ohne Besonderheiten.

VI. Frau B. S., 55 Jahr.

Kurve 4.



Diagnose: Perniziöse Anämie. Bluttransfusion mit 300 ccm defibriniertem Blut. Standzeit des Blutes 5 Stunden. Die bei der Aufnahme subfebrile Temperatur steigt ohne Schüttelfrost bis über 38°. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Urobilinogen positiv. Kein Ikterus.

Auf den therapeutischen Effekt werde ich später zu sprechen kommen.

Zwei Gründe praktischer und therapeutischer Art haben uns dazu bewogen, in einer Anzahl von Fällen von der bisher auf unserer Abteilung geübten Methode abzuweichen.

1. In der Voraussetzung, dass einerseits die Einverleibung der roten Blutkörperchen das wirksame Prinzip bei der Transfusion sei, andererseits das Serum des Spenders durch seinen Gehalt an Hämolysinen das Blut zur Transfusion untauglich machen kann, machten wir die Transfusion ohne Serum, d. h. mit gewaschenen roten Blutkörperchen.

2. Wollten wir sehen, ob das Auftreten von Transfusionserscheinungen, speziell die Temperaturerhöhung im Zusammenhang steht mit der Anwesenheit des Serums oder anderer Bestandteile des Blutes.

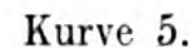
Die Technik der Transfusion war dann folgende: Die Blutentnahme ging wie gewöhnlich vor sich. Darauf wurde das gut defibrinierte Blut durch ein steriles Leinentuch filtriert und in mehrere trocken sterilisierte Zentrifugengläschen abpipettiert, zentrifugiert und dreimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Hierauf wurde der Blutkörperchen brei mit physiologischer Kochsalzlösung auf die ursprüngliche Flüssigskeitsmenge aufgefüllt und in der gewöhnlichen Weise in die Vena cubitalis infundiert.

Bisher sind, soweit ich die neuere Literatur durchsucht habe, derartige Versuche am Menschen zu therapeutischen Zwecken noch nicht gemacht worden.

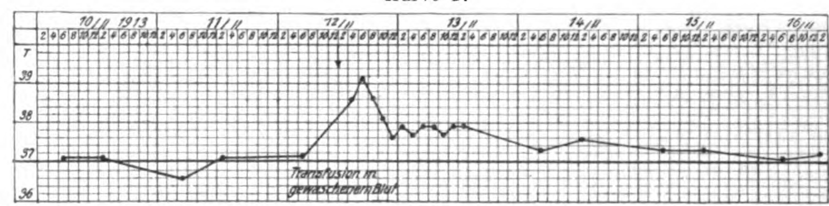
Wie die Erscheinungen sich nach der Transfusion mit gewaschenen roten Blutkörperchen verhalten, speziell das Verhalten der Körpertemperatur, erhellt am besten aus folgenden Kurven. Zum Teil sind dieselben von Patienten, die einmal mit defibriniertem, das andere Mal mit gewaschenem, serumfreiem Blut transfundiert wurden.



I. C. T., Kaufmann, 42 Jahre.



Kurve 5.

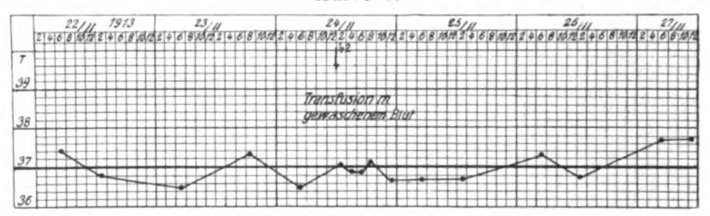


Diagnose: Carcinoma ventriculi. Anämie.

Am 12. 2. 1913 Transfusion mit 200 ccm gewaschenem Blut. Die vorher afebrile Temperatur steigt innerhalb der nächsten 4 Stunden nach der Transfusion bis auf 39° an. Kein Schwitzen, keine Oedeme. Puls ohne Besonderheit. Urin frei von Sanguis und Albumen. Urobilinogen ++.

II. Idem. Transfusion mit 350 ccm gewaschenem Blut. Keinerlei Reaktion. Temperatur nicht erhöht.

Kurve 6.



III. Idem. Transfusion mit 150 ccm gewaschenem Blut am 3. 5. 1913 zwischen $^1/_2$ 1—$^1/_2$ 2 Uhr. Am Nachmittag unter Schüttelfrost Temperaturanstieg bis zu 39,8°. Kein Schweissausbruch; grosser Durst. Urin frei von Albumen und Sanguis. Urobilinogen. Kein Ikterus.

IV. P. B., Ehefrau.

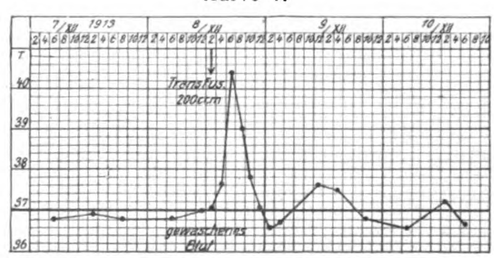
Diagnose: Perniziöse Anämie. Transfusion mit 200 ccm gewaschenem Blut am 11. 3. 1913. Schüttelfrost, Temperaturanstieg bis zu 39,2°. Urin frei von Albumen und Sanguis. Kein Ikterus.

V. J. B., Ehefrau, 50 Jahre.

Diagnose: Perniziöse Anämie. Transfusion mit 100 ccm gewaschenem Blut am 10. 9. 1913. Anstieg der Temperatur unter Schüttelfrost. Urin frei von Albumen und Sanguis. Urobilinogen. Kein Ikterus.

VI. B. S., Witwe, 55 Jahre.

Kurve 7.



Diagnose: Perniziöse Anämie. Transfusion mit 200 ccm gewaschenem Blut am 8. 12. 1913. Abends 6 Uhr unter Schüttelfrost Temperaturanstieg bis 40,4°. Starke Kopfschmerzen. Einmal Erbrechen. Urin frei von Albumen und Sanguis. Kein Ikterus.

Die Kurven der ersten und zweiten Gruppe zeigen keinen Unterschied bezüglich der Temperatur. Bei beiden Gruppen sind Fälle, die mit und solche, die ohne Fieber reagieren. Daraus geht hervor, dass Temperaturerhöhung auch dann auftritt, wenn das Fibrinferment herausgewaschen wird. Somit kann dasselbe nicht Ursache des Transfusionsfiebers sein. Das ist eine durch andere Versuchsanordnung bestätigte, in älterer Zeit von Landois und Köhler (11), in neuester Zeit von Freund (12) behauptete Tatsache, dass das Fibrinferment bei der Entstehung des Transfusionsfiebers keine Rolle spiele.

Verantwortlich für die Entstehung des Transfusionsfiebers sind auch die Blutplättchen gemacht worden. So gelang es H. Freund, durch Injektion von zerstörten Blutplättchen Fieber beim Kaninchen zu erzeugen. Im Hinblick darauf wurde der mit NaCl gewaschene Blutkörperchenbrei vor der Infusion in die Vene auf seinen Gehalt an Plättchen untersucht. Die Flüssigkeit wurde jedesmal frei von Plättchen gefunden. Damit waren auch die Plättchen als ätiologisches Moment für die Entstehung des Fiebers ausgeschaltet.

Um dem Einwand zu begegnen, dass bei den serumfreien Transfusionen die zur Auffüllung der gewaschenen Erythrozyten verwendete NaCl-Lösung die Temperatursteigerung hervorrufen könne, wurden Kontrollversuche an normalen Menschen gemacht, indem ihnen 200 ccm unserer im Operationshaus zur Verwendung gelangenden Kochsalzlösung intravenös infundiert wurden. Die Temperaturkurven zeigten keinerlei Erhebung. Damit soll jedoch nicht die Möglichkeit geleugnet werden, dass das Kochsalz gelegentlich Temperaturerhöhungen hervorrufen kann. Die Frage des Kochsalzfiebers ist ja bis jetzt noch keineswegs geklärt.

Die Temperaturerhöhung bildete in unseren Versuchen, sowohl bei der serumfreien, als auch der serumhaltigen Transfusion, das hervorstechendste und beinahe einzige Symptom. In manchen Fällen bestand rasch vorübergehender Kopfschmerz, in einem Fall Erbrechen. Niemals haben wir aber bei einer relativ grossen Reihe von Transfusionen irgendwie bedrohliche Zustände, Oedeme, Kollapse, Darmerscheinungen gesehen. Auch fehlten Zeichen von Blutzerfall. Nie traten Ikterus oder Hämoglobinurie auf.

Da auch durch die Anwendung des serumfreien Blutes die Erklärung für die Entstehung des Fiebers nicht gefördert wurde, so haben wir auch im Tierversuch der Transfusion unsere besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

In Anlehnung an Versuche von Freund, der die Vermutung ausspricht, dass das Serum eine pyrogene Substanz besitze, die beim Stehen bis zu ca. 20 Stunden diese Eigenschaft verliert, haben wir Kaninchen teils mit körperfremdem, teils mit körpereigenem Blut intravenös gespritzt. Nahezu alle Tiere reagierten auf die Transfusion mit Fieber, auch dann, wenn die Standzeit des Blutes bis zu 23 Stunden betrug.

Dieselbe Reaktion erfolgte auch bei intravenöser Injektion von 0,9 proz. NaCl - Lösung und Ringer - Lösung. Zeichen von Blutzerfall traten nicht auf.

In Uebereinstimmung mit diesen Versuchen steht auch ein Versuch am Menschen. Bei der Patientin B. S. (VI.) musste aus äusseren Gründen mit der Transfusion 5 Stunden nach der Blutentnahme gewartet werden. Trotzdem stieg die Temperatur nach der Transfusion bis über 38° an. Die Versuche der am Menschen und am Kaninchen gewonnenen Resultate lassen sich aber nicht ohne weiteres miteinander vergleichen, da die Temperatur der Versuchstiere in weiten Grenzen schwankte.

Die praktischen Folgerungen, die man aus den Versuchen ableiten kann, sind folgende:

1. Nach den auf unserer Abteilung gemachten Erfahrungen mit der Transfusion ist dieselbe gefahrlos. Das hervorstechendste Symptom nach derselben ist die rasch vorübergehende Temperatursteigerung, ohne Zeichen von Blutzerfall, die auch dann eintrat, wenn gewaschenes Blut verwendet wurde. Kollapszustände waren nicht zu verzeichnen.
2. Bezüglich der Wirksamkeit ist kein prinzipieller Unterschied zwischen der Transfusion mit serumhaltigem und serumfreiem Blut. Die Anwendung der letzteren ist dann indiziert, wenn das Serum des Spenders hämolytische Eigenschaften aufweist und anderes Blut zur Transfusion nicht zur Verfügung steht.

Kurz möchte ich noch berichten über den therapeutischen Effekt nach Transfusion. Sie entfaltete ihre grössere Wirksamkeit bei den perniziösen Anämien dadurch, dass sie eine langsame Besserung des Blutbefundes zur Folge hatte. Sie wirkte lebensrettend im Fall B. S.; wo bei der Aufnahme hochgradigste Anämie mit heftigster Dyspnoe und Somnolenz bestand, und wo bereits wenige Tage nach der Transfusion nicht nur die bedrohlichen Erscheinungen verschwunden waren, sondern auch der Blutbefund gebessert war. Weniger gut wurden die Karzinomanämien beeinflusst; da die Transfusion nicht imstande war, den Verfall längere Zeit aufzuhalten. Jedoch ist das Anwendungsgebiet auch auf diejenigen Fälle auszudehnen, in denen bereits bei kleinem Tumor die Anämie im Vordergrunde des Krankheitsbildes steht.

Literaturverzeichnis.

1) Landois, Transfusion des Blutes. 1875. — 2) Quincke, Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. Bd. 20 u. 25. — 3) v. Ziemssen, Ueber Transfusion. Münch. med. Wochenschr. 1874. Diss. Hasse. — 4) Ewald, Ueber eine unmittelbar lebensrettende Transfusion bei schwerster chronischer Anämie. — 5) Sachs, Behandlung der puerperalen perniziösen Anämie mit Bluttransfusion. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 64. H. 2. — 6) Cahn, Bluttransfusion bei Anämie.

Unterels. Aerzteverein zu Strassburg. 22. Mai 1908. Ref. Fol. haematol. 1910. — 7) Weber, Ueber die Behandlung schwerer Anämien mit Menschenblutttransfusion. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 97. H. 1 u. 2. — 8) Coste, Eulenburgs Realenzyklopädie. 4. Aufl. Bd. 14. — 9) Grawitz, Die Pathologie des Blutes. 4. Aufl. 1911. Kap. Transfusion. — 10) W. Schultz, Die Pathologie des Blutes (Grawitz). Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 30 und Ueber Bluttransfusion beim Menschen unter Berücksichtigung biologischer Vorprüfungen. — Derselbe, Ein weiterer Beitrag zur Transfusionsfrage. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 20. — 11) A. Köhler, Inaug.-Diss. 1877. Zit. nach Edelberg. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 12. — 12) H. Freund, Studien über das Fieber durch Blutzerfall. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 105.

XI.

Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit zu Berlin
(Abt. des Herrn Prof. Dr. G. Klemperer).

Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen.

Von

Dr. **Hans Hirschfeld.**

Als Kardinalsymptom der Leukämie gilt von jeher die Weissblütigkeit, d. h. die beträchtliche Vermehrung der Leukozyten. Indessen weiss man schon seit Cohnheims bekannter Publikation, dass es auch eine Leukämie ohne leukämisches Blut gibt, für die Cohnheim seinerzeit den Namen Pseudoleukämie vorgeschlagen hat. In dieser klassischen Beobachtung handelte es sich um die typischen Veränderungen der lymphatischen Leukämie, ohne dass im Blut eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen während des Lebens festzustellen gewesen wäre. Im Laufe der Jahrzehnte hat man gelernt, von dieser wahren lymphatischen Pseudoleukämie grobklinisch und anatomisch identische Fälle abzutrennen, denen histologisch und auch ätiologisch ganz andere Krankheitsprozesse zugrunde liegen. Die gut eingebürgerte, aber zu Missverständnissen Veranlassung gebende Bezeichnung „Pseudoleukämie" wurde von vielen namhaften Autoren schon immer perhorresziert, und man gebrauchte deshalb auf Vorschlag von Orth vielfach die Benennung „Aleukämie". Nachdem die Erkenntnis allgemein durchgedrungen war, dass es sich bei der lymphatischen Leukämie nicht, wie man seit Virchow glaubte, um eine Erkrankung bestimmter Organe, sondern um eine Systemerkrankung des gesamten hämatopoetischen Apparates handle, fand der Vorschlag Türks Beifall, für die Gesamtheit der auf einer Hyperplasie lymphozytären Gewebes beruhenden Affektionen des hämatopoetischen Apparates die Universalbezeichnung „Lymphomatosen" einzuführen, und man unterschied mit Türk, je nach dem Verhalten des Blutes, leukämische, subleukämische und aleukämische Lymphomatosen. Der Begriff leukämische Lymphomatose deckt sich also mit der alten Krankheit lymphatische Leukämie, die Gruppe der aleukämischen Lymphomatosen ist identisch mit der Pseudoleucaemia lymphatica im Sinne von Cohnheim, als subleukämische Lymphomatosen endlich könnte man die grosse Mehrzahl derjenigen Uebergangsfälle bezeichnen, in denen die Gesamtvermehrung der Leukozytenzahl eine so



geringe ist, dass man Zweifel hegen könnte, ob man das vorliegende Krankheitsbild noch den leukämischen Lymphomatosen zurechnen, oder aber es schon zu den aleukämischen stellen dürfte. Neuerdings hat der Vorschlag Schriddes allgemeine Anerkennung gefunden, statt Lymphomatosen „Lymphadenosen" zu sagen und von leukämischen und aleukämischen Lymphadenosen zu sprechen.

Als nun auch die myeloide Leukämie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates erkannt worden war, und sowohl Fälle bekannt geworden waren, welche, wie die sogenannten atypischen Formen, mit oft nur unbedeutender Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl einhergingen, oder, wie die myeloischen multiplen Myelome, meist gar keine Veränderungen der Leukozytenformen aufwiesen, somit also auch die Existenz einer Art von myeloider Pseudoleukämie erwiesen war, machte sich das Bedürfnis geltend, eine Kollektivbezeichnung auch für diese Affektionen einzuführen. Ich[1]) habe zuerst in Anlehnung an die Türksche Bezeichnung „Lymphomatose" im Jahre 1906 vorgeschlagen, den Namen „Myelomatose" einzuführen, und von myelämischen und amyelämischen Myelomatosen zu sprechen. Später hat sich die von Schridde im Jahre 1910 vorgeschlagene Benennung „leukämische und aleukämische Myelose" gut eingeführt.

Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass von anderer Seite eine noch weiter gehende, wie ich glaube, entschieden berechtigte, wenn wohl auch schwer durchzuführende Aenderung der Nomenklatur vorgeschlagen worden ist. Ellermann und Bang[2]) möchten statt der doch jetzt nicht mehr zutreffenden und nicht korrekten Benennung der Gesamtheit der leukämischen und aleukämischen hyperplastischen Affektionen des hämatopoetischen Apparates als „Leukämien" den Namen „Leukose" einführen und empfehlen, die Gesamtheit der Leukosen in leukämische und aleukämische einzuteilen. Man muss zugeben, dass diese Nomenklatur eine entschieden korrektere ist, nachdem die Weissblütigkeit als solche nicht mehr als das Wesen des leukämischen Prozesses angesehen wird. Vielleicht wird der Vorschlag von Ellermann und Bang später einmal durchdringen.

Von jeher ist die Diagnose der Aleukämien sowohl pathologisch-histologisch, wie namentlich auch klinisch auf grosse Schwierigkeiten gestossen. So wurde die Existenz wirklich aleukämischer Lymphadenosen, d. h. Erkrankungen, bei denen im Blute keine Abnormitäten von seiten der Leukozyten aufzufinden sind, lange Zeit bestritten. Jetzt wird allgemein das Vorkommen solcher Affektionen zugegeben, wenn auch allgemein anerkannt ist, dass sie recht selten sind und die Richtigkeit der Diagnose

1) H. Hirschfeld, Ueber neuere Kasuistik und Theorien zur Leukämiefrage. Folia haematol. Jahrg. II. Nr. 11 u. 12.

2) Ellermann und Bang, Experimentelle Leukämie bei Hühnern. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 63.



vielfach erst auf dem Sektionstisch verifiziert werden kann. Noch schwieriger steht es mit der myeloischen Aleukämie. Als solche bezeichnet man mit Parkes Weber und Pappenheim diejenigen multiplen Myelome, welche aus Myelozyten zusammengesetzt sind. Es ist klar, dass in solchen Fällen eine exakte Diagnose im Leben überhaupt nicht möglich ist.

Indessen sind die multiplen myeloischen Myelome keine in allen Stücken übereinstimmende Parallelerkrankung der aleukämischen Lymphadenose. Letztere ist zweifellos eine generalisierte Systemerkrankung des gesamten hämatopoetischen Apparates, bei der aleukämischen Myelose in obigem Sinne dagegen finden wir nur zirkumskripte myeloische Herde geschwulstähnlichen Charakters im gesamten Knochenmark. Wenn auch bei den lymphozytären Myelomen einige Fälle beschrieben sind, in denen auch andere Abschnitte des hämatopoetischen Apparates mit affiziert waren, so sind derartige Fälle für die myeloischen multiplen Myelome erst neuerdings bekannt geworden (Roman). Die multiplen myelocytären Myelome sind vielmehr nur besondere Lokalisationen einer atypischen Myeloidwucherung, aber keine universellen Systemerkrankungen. Die myeloischen wie die lymphatischen Myelome sind im Gegensatz zur universellen aleukämischen Lymphadenose Erkrankungen, die man vielleicht wegen ihrer Vorliebe und ihrem Beschränktbleiben auf ein Organ, das Knochenmark, einigen anderen, auch örtlich beschränkt bleibenden hyperplastischen Prozessen des Leukozytenapparates an die Seite stellen könnte, wie etwa der symmetrischen Erkrankung der Speichel- und Tränendrüsen lymphatischer Natur, oder den bisweilen vorkommenden isolierten benignen Lymphomen, wie sie hier und da in Lymphdrüsen beobachtet werden, oder jenen Fällen isolierter aleukämischer Lymphadenose der Haut, wie ich[1]) sie vor kurzem publizierte. Man wird dem Wesen der Sache vielleicht am besten gerecht, wenn man diese Affektionen als Lymphozytome oder Myelozytome bezeichnet.

Sind doch neuerdings auch isolierte Myelozytome anderer Lokalisation beschrieben worden. Ich erinnere an den bekannten Fall von Aschoff, der in der vergrösserten Achseldrüse eines sonst gesunden jungen Mannes myeloide Struktur fand.

Gibt es nun auch im Gegensatz zu den soeben besprochenen lokalen Myelozytomen auch eine echte universelle aleukämische Myelose, an der der gesamte hämatopoetische Apparat ebenso beteiligt ist, wie bei der echten aleukämischen Lymphadenose, der alten lymphatischen Pseudoleukämie im Sinne Cohnheims?

Die Möglichkeit eines derartigen Krankheitsbildes wurde ursprünglich von Pappenheim geleugnet. Er sagt auf S. 57 seiner Arbeit: „Ueber Pseudoleukämie und verschiedene verwandte Krankheitsformen“ (Arch. f. klin. Chir. Bd. 71. H. 2): „Es entspricht bekanntlich der myeloiden gemischtzelligen Leukämie keine Form von Pseudoleukämie, da jede Hyper-

1) H. Hirschfeld, Ueber isolierte aleukämische Lymphadenose der Haut. Zeitschrift f. Krebsforschung. Bd. 11. H. 3.



plasie von Myeloidgewebe sogleich zur Myelämie führt." Später aber hat er sowohl den oben erwähnten Fall von Aschoff, der nur in einer geschwollenen Achseldrüse bei einem sonst gesunden jungen Mann myeloide Metaplasie fand, sowie die multiplen, aus Myelozyten bestehenden Myelome als Erscheinungsformen einer aleukämischen Myelose angesehen. Endlich spricht er ganz neuerdings in seinem „Grundriss der hämatologischen Diagnostik" (Leipzig 1911. S. 222) von myeloischer sarkoider Knochenmarksaleukämie mit begleitender pseudoperniziöser Anämie und gelegentlicher Reizungsmyelozytose, hat also offenbar myeloische aleukämische Chlorome im Auge.

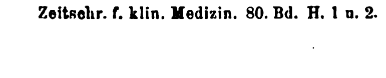
Schridde drückt sich in seiner Bearbeitung der pathologischen Anatomie der blutbereitenden Organe in Aschoff's Handbuch der pathologischen Anatomie in einem kurzen, „Aleukämische Myelose" überschriebenen Kapitel folgendermassen aus: „Hierunter könnten wir eine Erkrankung verstehen, die in der Art der Organveränderungen und in ihren histologischen Bildern mehr oder minder vollkommen der leukämischen Myelose gliche, die sich von ihr aber dadurch unterscheidet, dass sie ohne auffallenden Uebertritt der in den Wucherungen vorhandenen Zellen in das Blut einherginge. Es müsste ferner die Voraussetzung erfüllt sein, dass diese Gewebsneubildungen keine kompensatorischen wie bei den Anämien seien. Sicher erhärtete Fälle dieser Art sind bisher nicht festgestellt. Die Annahme einer aleukämischen Myelose ist daher bis heute rein theoretischer Natur . . . ."

Einen sicheren Fall von generalisierter aleukämischer Myelose habe ich selbst in der Sitzung des Vereins für innere Medizin in Berlin vom 16. November 1908 unter dem Titel „Myeloide Pseudoleukämie" vorgestellt. Es ist das einer der Fälle, welche in dieser Arbeit ausführlichere Beschreibung erfahren werden. Ich habe ferner in meinem Artikel „Die Pseudoleukämie" in den Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 7 einem Kapitel die Ueberschrift „Myeloide Aleukämie (aleukämische Myelose)" gegeben und in grossen Zügen bereits damals das hier ausführlicher zu beschreibende Krankheitsbild gezeichnet. In unseren Lehrbüchern findet man über diese Krankheit so gut wie nichts.

Grawitz kennt sie noch nicht und bezeichnet als aleukämische Myelose nur die bereits erwähnten myeloischen Myelome. Naegeli erwähnt das Krankheitsbild kurz, gestützt auf meine[1]) schon im Jahre 1908 erfolgte kurze Mitteilung des einen der auch hier ausführlicher zu beschreibenden Fälle.

Die Existenz eines solchen wohl entwickelten Krankheitsbildes soll in der vorliegenden Arbeit auf Grund eigener Beobachtungen, sowie klinischer und histologischer Untersuchungen bewiesen werden. Ich will zeigen, dass es einen solchen wohl aus-

1) H. Hirschfeld, Demonstration eines Falles myeloider Pseudoleucaemia lienalis. Verein f. innere Med. Berlin. 15. Nov. 1908.





geprägten und namentlich pathologisch-anatomisch gut charakterisierten Symptomenkomplex gibt. Seine Diagnose ist schwierig, da differentialdiagnostisch viele ähnliche, ihrem Wesen aber nach gänzlich verschiedene Affektionen in Frage kommen, in erster Linie das grosse Heer der Splenomegalien, von jeher und wohl auch noch in Zukunft eine Crux diagnostica der inneren Medizin. Die Krankheit ist selten, aber von praktischer Bedeutung, da eine richtige Diagnose vor schädlichen therapeutischen Eingriffen schützt, die bei den genannten ähnlichen Affektionen unter Umständen nutzbringend und heilsam sind. Ich werde vier selbst beobachtete Fälle beschreiben und aus der Literatur einige Fälle zusammenstellen, die zwar von den Autoren seinerzeit fast sämtlich anders gedeudet, nach meiner Ansicht aber mit Wahrscheinlichkeit als echte generalisierte aleukämische Myelosen aufgefasst werden müssen. Ein Verständnis des hier zu zeichnenden Krankheitsbildes der aleukämischen Myelose ist aber nur zu gewinnen, wenn wir zunächst einen kurzen Rückblick auf den jetzigen Stand unseres Wissens von den verschiedenen Formen und Abarten, sowie den Verlaufseigentümlichkeiten der leukämischen Myelose werfen, deren Variationen klinisch und histologisch weit mannigfaltiger und schwerer verständlich sind, als die der Lymphadenosen, die weit einfachere Verhältnisse darbieten.

Das Krankheitsbild der myeloiden Leukämie hat seit den grundlegenden Feststellungen Ehrlichs, deren Ergebnisse in der Monographie von Lazarus in Nothnagels Handbuch eine ausführliche Zusammenfassung und eingehende Darstellung erhalten haben, recht erhebliche Modifikationen erfahren. Ehrlich und Lazarus kannten nur eine chronische Form der myeloiden Leukämie, weil damals nur von der lymphatischen Leukämie eine akute Verlaufsform bekannt war. Zahlreiche neuere Beobachtungen haben aber auch die Existenz einer akuten Verlaufsform der myeloiden Leukämie in einwandsfreier Weise sichergestellt und es ist bereits eine recht grosse Kasuistik hierüber zusammengetragen worden. An der Existenz einer akuten myeloiden Leukämie, zu deren Erkenntnis auch ich durch Mitteilung von 5 Fällen in zwei Publikationen[1]) beigetragen habe, wird wohl zur Zeit nicht mehr gezweifelt. Der Einwand, dass es sich um Endstadien einer plötzlich exazerbierten chronischen myeloiden Leukämie in derartigen Fällen handeln könnte, wird durch die Anamnese der bekannt gewordenen Beobachtungen widerlegt. Einwandfrei bewiesen aber ist das Vorkommen der akuten myeloiden Leukämie besonders durch eine von mir im Jahre 1902 in Gemeinschaft mit W. Alexander publizierte Beobachtung, in welcher wir den betreffenden Patienten bereits zu einer Zeit klinisch beobachten konnten, wo vom Vorhandensein einer Leukämie noch nicht die Rede sein konnte. Hier hat sich also direkt unter unseren Augen eine akute myeloide Leukämie entwickelt.

Neuerdings ist gegen die nunmehr widerlegte Anschauung, dass es nur eine akute lymphatische Leukämie gäbe, insofern geradezu eine Reaktion eingetreten, als

1) H. Hirschfeld und W. Alexander, Ein bisher noch nicht beobachteter Befund bei einem Fall von akuter (myeloider?) Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 11. — H. Hirschfeld, Ueber akute myeloide Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 25. — Wechselmann u. Hirschfeld, Ueber einen Fall akuter myeloider Leukämie usw. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. H. 3 u. 4. — Pappenheim u. Hirschfeld, Ueber akute myeloide und lymphadenoide Leukämie. Fol. haem. Bd. V.



viele Autoren der Ansicht sind, dass die Mehrzahl der Fälle von akuter Leukämie überhaupt myeloischer Natur wären, ja es gibt sogar Autoren, welche soweit gehen, zu behaupten, dass alle akuten Leukämien myeloischer Natur wären.

Indessen geht meines Ermessens diese Meinung ganz entschieden zu weit und dass es echte, akute lymphatische Leukämien gibt, die auf einer Wucherung lymphadenoiden Gewebes, d. h. der Follikel der Milz und der Lymphdrüsen beruhen, habe ich besonders in einem mit Pappenheim gemeinsam publizierten Falle erwiesen. Ich habe inzwischen mehr derartige Fälle beobachtet.

Es hat sich aber ferner auf Grund zahlreicher, hämatologisch und histologisch gut beobachteter und untersuchter Fälle herausgestellt, dass auch die Veränderungen des Blutes und der Blutbildungsorgane bei der chronischen myeloiden Leukämie keineswegs in allen Fällen den Anforderungen entsprechen, welche seiner Zeit von Ehrlich für unerlässlich gehalten worden sind, um die Diagnose „myeloide Leukämie" zu stellen.

Charakteristisch für diese Krankheit ist nach Ehrlich und Lazarus eine Vermehrung der eosinophilen und Mastzellen, sowie das Vorhandensein mehr oder weniger zahlreicher Myelocyten. Eine myeloide Leukämie ohne Eosinophile und Mastzellen gibt es nach Ehrlich und Lazarus nicht.

Auch diese Anschauung ist inzwischen von den Tatsachen überholt worden. Es ist ganz unzweifelhaft, dass es Fälle gibt, in welchen neben einer Gesamtvermehrung der Leukozyten nur reichliches Vorhandensein von Myelozyten nachzuweisen war, während Eosinophile und Mastzellen oder eine dieser beiden Zellformen, nicht vermehrt waren, oder sogar während des ganzen Krankheitsverlaufes oder eines Teiles desselben gänzlich fehlten. Dass hier aber tatsächlich doch eine echte myeloide Leukämie vorlag, bewies der Krankheitsverlauf, die gänzliche Uebereinstimmung der klinischen Symptomatologie bis in die feinsten Details und der Sektionsbefund sowie die histologischen Veränderungen der Organe, welche bis auf das Fehlen der Eosinophilen und Mastzellen in allen Einzelheiten mit den seiner Zeit von Ehrlich so genau beschriebenen Veränderungen übereinstimmten. Auch in diesen Fällen findet man in allen hämatopoetischen Organen, also in Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen einen weitgehenden Schwund des lymphadenoiden Gewebes und einen Ersatz desselben durch myeloides Gewebe, dem nur die Eosinophilen und Mastzellen fehlen. Man findet ferner in den akzessorischen Blutbildungsorganen, der Leber und der Thymus solche myeloiden Neubildungen und auch alle möglichen anderen Organe können Sitz myeloider Herde werden.

Wenn das Blutbild derartiger Fälle noch immer eine grosse Aehnlichkeit mit dem klassischen Blutbilde der myeloiden Leukämie hat, so hat man in den letzten Jahren aber auch erfahren, dass es Leukämien gibt, deren Blutbild sich zunächst in keiner Weise dem der myeloischen Leukämie zu nähern scheint, scheinbar echte Lymphozytenleukämien, die aber in Wahrheit, wie es eine feinere, mit den neuesten Hilfsmitteln ausgeführte Analyse ergibt, doch myeloischer Natur sind.

Man wird zunächst fragen, wie es möglich ist, dass eine Lymphozytenleukämie überhaupt myeloischer Natur sein kann. Die Antwort hierauf gibt in einfachster Weise die moderne Lehre von der Histogenese der Leukozyten, speziell die Histogenese des myeloiden Gewebes.

Zwar war es schon Ehrlich bekannt, dass in dem vorwiegend aus granulierten Elementen bestehenden myeloiden Gewebe sich die granulierten Elemente aus ungranulierten Vorstufen entwickeln, man wird aber vergeblich in den Ehrlichschen Arbeiten nach einer Beschreibung dieser ungranulierten Knochenmarkselemente und einer Schilderung ihrer Umwandlungen in granulierte Zellen suchen.

Die von Cornil und später von Troje Markzellen genannten Elemente sind höchst wahrscheinlich nichts als Myelozyten, deren Körnelung wegen der seiner Zeit

noch ungenügenden Methodik nicht zur Darstellung gebracht war. Dagegen beschreiben bereits Arnold und C. S. Engel im Knochenmark bei Triazidfärbung ungekörnte von ihnen direkt als Lymphozyten bezeichnete Elemente, die nur zum Teil eine Granulation besitzen.

Den endgiltigen Nachweis aber, dass im Knochenmark die verschiedenen Formen der granulierten Zellen dadurch aus lymphozytenartigen ungekörnten Vorstufen entstehen, dass im Protoplasmaleib derselben hier und da vereinzelte immer mehr an Menge zunehmende Körnchen (neutrophile, eosinophile und basophile) entstehen, habe ich erst im Jahre 1898 in meiner „Zur Histogenese der granulierten Knochenmarkzellen" betitelten Arbeit geführt[1]). Ich konnte zunächst am embryonalen Knochenmark, später aber auch am Knochenmark erwachsener Individuen den Nachweis führen, dass sich lymphozytenartige, bei Triazidfärbung ungekörnte Elemente ganz allmählich mit Granulationen beladen.

Besonders eingehende Beschreibung und Würdigung haben dann später diese ungranulierten Vorstufen der Granulozyten im Knochenmark durch Nägeli erfahren. Dieser Forscher, der dieselben namentlich bei Typhus und perniziöser Anämie studiert hat, erkennt wohl an, dass dieselben grosse Aehnlichkeit mit Lymphozyten haben, doch bemüht er sich gewisse, wenn auch nur sehr feine und schwer nachweisbare und zu erkennende morphologische Unterschiede zwischen ihnen und den echten Lymphozyten der Lymphdrüsen zu beschreiben. Er kommt dann zu dem Resultat, dass man in ihnen eine, dem Knochenmark eigentümliche Zellform zu sehen hat, für die er den Namen Myeloblasten vorschlägt, der sich seitdem eingebürgert hat. Um diese Myeloblasten, und speziell um die Frage, ob sie in der Tat von den echten Lymphozyten mit Sicherheit strukturell zu unterscheiden und zu trennen sind, hat sich dann in den folgenden Jahren ein erbitterter Streit erhoben. Die Hämatologen haben sich in zwei feindliche Lager geteilt, die Unitarier und die Dualisten. Die Dualisten, an der Spitze Ehrlich, behaupteten, dass die Stammformen des myeloiden und lymphadenoiden Gewebes streng voneinander zu scheiden wären. Es bestehen sowohl morphologische wie funktionelle Unterschiede zwischen Lymphozyten des Lymphadenoidgewebes und Myeloblasten des Myeloidgewebes. Niemals könne sich ein echter Lymphozyt in einen Granulozyten verwandeln, er sei vielmehr eine fertige weiterer Entwickelung nicht mehr fähige Zellform. Dagegen sei der ihm zwar sehr ähnliche aber durch feinere Färbungsmethoden vom Lymphozyten doch zu unterscheidende Myeloblast einer weiteren Fortentwickelung und eines Ueberganges in die einzelnen Formen der granulierten Leukozyten fähig. Aus entwickelungsgeschichtlichen Gründen hat neuerdings besonders Schridde versucht, den Dualismus zu stützen. Er behauptet den Nachweis geführt zu haben, dass beim Embryo die ersten farblosen Elemente myeloblastischer Natur sind und dass nur aus ihnen die Leukozyten hervorgehen. Er leitet sie von den Gefässwandzellen her. Viel später erst entwickele sich an ganz bestimmten Stellen des Organismus, aus Lymphgefässwandzellen, das lymphadenoide Gewebe und die Lymphozyten.

Die Unitarier dagegen, Uskoff, Grawitz, Pappenheim u. a. behaupten, dass die von den Dualisten beschriebenen Unterschiede zwischen Myeloblasten und Lymphozyten nur unwesentlicher Natur wären. Die Extremsten von ihnen erkennen ohne weiteres die Möglichkeit einer Umwandlung von echten Lymphozyten in Granulozyten, selbst im strömenden Blute an. Gegen die entwickelungsgeschichtlichen Deduktionen Schriddes wendet sich besonders Maximow, der alle farblosen Elemente im embryonalen Leben von lymphoiden Wanderzellen herleitet. In der letzten Zeit haben sich die feindlichen Lager entschieden wieder einander genähert. Einzelne Unitarier, so besonders Pappenheim, wollen jetzt sogar mit Hilfe der neueren Färbungen auch strukturelle Unterschiede zwischen Lymphozyten und Myeloblasten anerkennen, wenn

1) Virchows Archiv. Bd. 153. H. 2.



dieselben auch anderer Art sind, wie sie seinerzeit von Nägeli und Schridde behauptet wurden. Besonders aber scheint in einem Punkt eine Einigung erzielt zu sein. Die Mehrzahl der Hämatologen ist der Ansicht, dass aus den echten Lymphozyten des Lymphadenoidgewebes niemals granulierte Elemente hervorgehen können. Bei der myeloiden Umwandlung der lymphatischen Apparate, wie man sie bei manchen Infektionen, bei Anämien und myeloiden Leukämien findet, sollen die granulierten Elemente niemals im lymphadenoiden Gewebe, sondern stets in dem benachbarten Pulpa- bzw. Interfollikulargewebe sich entwickeln [Schultze[1])].

Dieser kurze Exkurs auf das histogenetische Gebiet, der keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen kann, war nötig für das Verständnis der nunmehr zu besprechenden sogenannten myeloiden Lymphozyten- oder Myeloblastenleukämien.

Bei dieser Abart der myeloiden Leukämie finden wir einen Blutbefund, der sich in keiner Weise von dem einer Lymphozytenleukämie unterscheidet, wenn auch in manchen Fällen ein auffälliger Reichtum an neutrophilen Myelozyten auffällt. Dort, wo die Menge dieser Zellen eine sehr grosse ist, wird es im allgemeinen leicht sein, schon auf Grund gefärbter Trockenpräparate des Blutes die Diagnose zu stellen, wenn auch früher derartige Fälle häufig zu der Annahme einer sogenannten gemischten Leukämie geführt haben. Da man in manchen derartiger Beobachtungen alle Uebergänge zwischen nicht gekörnten, spärlich gekörnten und stark gekörnten Myelozyten findet, wird es nicht schwierig sein, ungekörnte lymphozytenartige Zellen als Myeloblasten zu identifizieren. Wenn dagegen Myelozyten nur spärlich sind oder ganz fehlen, ist die Sache schon erheblich schwieriger. Manchmal kann dann der klinische Befund zur richtigen Diagnose beitragen, nämlich dann, wenn Drüsenschwellungen ganz fehlen und ein starker Milztumor das Krankheitsbild beherrscht. Denn echte lymphatische Leukämien ohne Drüsenschwellungen sind ausserordentlich selten, ja ihre Existenz muss überhaupt als zweifelhaft betrachtet werden, wenn sie theoretisch auch möglich ist. Da es indessen aber Fälle echter lymphatischer Leukämie gibt, wo nur äussere, direkt palpable Drüsenschwellungen vermisst werden, während sich oft noch bei der Sektion die inneren Lymphknoten als affiziert erweisen, ist das genannte Kriterium differential-diagnostisch nur mit allergrösster Vorsicht zu verwerten.

Es war deshalb mit Freude zu begrüssen, dass H. Schultze eine Methode angab, mit Hilfe deren es möglich sein sollte, Myeloblasten und echte Lymphozyten des Lymphadenoidgewebes durch eine Farbenreaktion von einander zu unterscheiden. Es ist dies die Oxydasereaktion, d. h. eine Blaufärbung von Körnchen des Protoplasmas, welche eintritt, wenn die nach bestimmter Vorschrift behandelten Präparate mit einem Gemisch von α-Naphthol und Paraphenylendiamin zusammengebracht werden.

Es tritt dann im Protoplasma aller Elemente des Myeloidgewebes eine blaue Körnung auf, welche auch diejenigen Zellen zeigen, welche bei andern Färbungsmethoden keine Granulation erkennen lassen. Dagegen bleibt das Protoplasma der Elemente des Lymphadenoidgewebes völlig ungefärbt. Diese Reaktion kann tatsächlich zur Diagnose einer Myeloblastenleukämie bisweilen ausgezeichnete Dienste leisten und stellt zweifellos einen diagnostischen Fortschritt vor. Leider ist aber nur ihr positiver Ausfall absolut beweisend, denn wie einige Fälle in der Literatur zeigen, und wie ich selbst dreimal Gelegenheit hatte, es festzustellen, gibt es auch Myeloblastenleukämien mit negativer Oxydasereaktion. Die Verhältnisse liegen offenbar so, dass die Myeloblasten schon einen gewissen Grad der Reifung erlangt haben müssen, um die Oxydasereaktion zu geben. Haben wir nun gerade eine Leukämie vor uns, bei welcher ganz jugendliche, in diesem Sinne unreife Myeloblasten vorhanden sind, so kommen wir auch auf diesem Wege nicht zu einer richtigen Differentialdiagnose.

Auch die von Müller-Jochmann entdeckte proteolytische Fermentwirkung der Elemente der myeloiden Reihe kommt nicht immer den Myeloblasten zu. Daher ist auch

1) Zieglers Beiträge. Bd. 39.



die differentialdiagnostische Bedeutung dieser Reaktion nur dort praktisch verwertbar, wo sie positiv ausfällt.

Nun hat neuerdings besonders Pappenheim gezeigt, dass man mit Hilfe der kombinierten Giemsafärbung doch auf Grund der Kernstruktur imstande ist, Lymphozyten und Myeloblasten von einander zu unterscheiden. Die Myeloblasten oder Leukoblasten, wie Pappenheim sie nennt, und von der er noch eine besondere Vorstufe, die Lymphoidozyten, abtrennt, haben dieselbe Kernstruktur wie die Myelozyten. Pappenheim spricht von einer ganz charakteristischen feinfädigen, leptochromatischen Chromatinstruktur, die von der der Lymphozyten deutlich verschieden ist. Er bildet auch in seinem Atlas charakteristische derartige Zelltypen ab. Tatsächlich gelingt es meist auf Grund dieser morphologischen Kriterien, Myeloblastenleukämien zu erkennen. Ich bin indessen der Ansicht, dass diese feinen Unterschiede ebensowenig durchgreifende sind, wie die von den oben erwähnten Autoren angegebenen. Ganz junge Lymphoblasten, wie man sie durch Punktion frischer hyperplastischer Drüsen, besonders bei Lues, findet, haben ganz die gleiche Kernstruktur und sind meist nicht von Myeloblasten zu unterscheiden. Auch sind bereits Leukämien bekannt geworden (Krjukoff), die man nach der Struktur der vermehrten Leukozyten als Myeloblastenleukämien hätte deuten müssen, während die anatomische Untersuchung zeigte, dass es Lymphoblastenleukämien waren. Während die meisten Myeloblastenleukämien grosszelliger Natur sind, hat man neuerdings wiederholt Mikromyeloblastenleukämien beschrieben, die von echten kleinzelligen lymphatischen Leukämien im Blutbild noch schwerer zu unterscheiden sind, als die gewöhnlichen Myeloblastenleukämien von grosszelligen Lymphozytenleukämien. Der endgiltige Nachweis, dass eine Lymphozytenleukämie myeloischer Natur ist, lässt sich, wie zuerst Schultze bewiesen hat, erst durch die histologische Untersuchung der Blutbildungsorgane und zwar der Lymphdrüsen, wie besonders der Milz führen. Der typische Befund aller dieser Fälle ist eine Atrophie der Follikel, hervorgerufen durch eine starke Hyperplasie der Pulpa bzw. des interfollikulären Gewebes. Bei echten Lymphozytenleukämien dagegen haben wir eine Hyperplasie der follikulären Gebilde und eine Atrophie der Pulpa. Sehr erleichtert wird in manchen Fällen die Diagnose einer Myeloblastenleukämie noch dadurch, dass man in den Blutbildungsorganen reichlich gekörnte Elemente findet, auch dann, wenn sie im Blute völlig vermisst wurden.

Indessen hatte ich auch Gelegenheit, wiederholt Fälle zu sehen, in welchen auch die histologische Untersuchung der Milz eine endgiltige Entscheidung dadurch nicht ermöglichte, dass es beim besten Willen weder mir noch andern geübten Untersuchern möglich war zu entscheiden, ob hier eine ausgedehnte Hyperplasie der Follikel bis zum gänzlichen Schwund der Pulpa, oder umgekehrt ein totaler Schwund der Follikel und völliger Ersatz derselben durch die stark gewucherte Pulpa vorlag, so verwischt war die Struktur.

Von ganz besonderem Interesse aber und eigentlich den sicherste Beweis für die wirkliche Existenz einer Myeloblastenleukämie sind diejenigen Fälle, welche ursprünglich unter dem klassischen Bilde der gewöhnlichen myeloiden Leukämie verlaufen sind, und in denen dann plötzlich ein Umschlag der morphologischen Blutveränderungen auftrat, indem die granulierten Elemente schnell verschwanden und nur nicht granulierte Lymphozyten bzw. Myeloblasten übrig blieben. Dieses interessante Vorkommnis ist bisher, mit Ausnahme zweier Fälle Türks, wo es spontan, vielleicht auch unter dem Einfluss der Arsenbehandlung auftrat, nur in solchen Fällen beobachtet worden, die mit Röntgenstrahlen behandelt waren. In allen diesen Fällen trat dann sehr bald der Tod ein. Es liegt natürlich nahe in den Röntgenstrahlen die Ursache für den abnormen Verlauf der Leukämie zu sehen. Jedenfalls mahnen derartige Ereignisse zur ständigen Kontrolle des Blutes bei Röntgenbestrahlungen, namentlich in den refraktären Fällen, in welchen die Leukozytenzahl nicht, oder nicht nennenswert heruntergeht. Alle bis-



herigen Beobachtungen gehören in diese Kategorie. Wahrscheinlich ist ein gewisses Uebermass von Röntgenstrahlen imstande die Granulozyten produzierende Fähigkeit des Myeloidgewebes zu vernichten und zu abnormen Wucherungsvorgängen desselben Veranlassung geben zu können. Vielleicht kann man diese unerwünschte Wirkung der Röntgenstrahlen in Analogie setzen zur Hervorrufung der Röntgenulzerationen und des Röntgenkarzinoms. Von prinzipieller Wichtigkeit aber scheint mir eine Beobachtung zu sein, die ich in folgendem mitteilen will, wo bei einer Patientin mit typischer myeloider Leukämie während einer fibrinösen Pneumonie sich das bis dahin typische Blutbild in das einer Myeloblastenleukämie umwandelte.

Krankengeschichte:

S. J., Witwe, 52 Jahre alt. (Krankenhaus Moabit, Abteilung des Herrn Prof. Dr. Klemperer.)

Anamnese: Vater an Typhus, Mutter an Lungenentzündung gestorben, Ehemann und eine Tochter gleichfalls an Lungenkrankheit zu Grunde gegangen, ein lungenkranker Sohn lebt. 3 Aborte. Kinderkrankheiten: Masern und Scharlach. Im Alter von 35 Jahren Lungenentzündung. Das jetzige Leiden begann vor etwa 3 Jahren mit Schmerzen in der Milzgegend. Damals wurde Pat. erfolgreich mit Röntgenstrahlen behandelt. Weihnachten dieses Jahres traten die alten Beschwerden wieder auf und Pat. suchte ein Krankenhaus auf, indem sie wieder mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Doch musste die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden, weil eine Hautentzündung entstand. Bis vor einer Woche fühlte sich Pat. ganz wohl, bis wiederum Schmerzen in der Milzgegend auftraten. Deshalb suchte sie das Krankenhaus auf.

Status vom 18. 8.: Kräftig gebaute, gut genährte Frau von fahler Gesichtsfarbe, keine Drüsenschwellungen, keine Oedeme, keine Exantheme. Ueber der linken hinteren und unteren Lungenpartie hörte man leises pleuritisches Reiben. Die Milz ist sehr stark vergrössert und reicht über die Mittellinie hinaus, nach unten hin etwa handbreit unterhalb des Rippenbogens. Ihre Palpation wird als schmerzhaft empfunden. Die Blutuntersuchung (siehe Tabelle) ergab einen trotz der relativ geringen Leukozytenzahl von 25200 für myeloide Leukämie charakteristischen Befund, nur fehlten eosinophile Zellen.

Datum	Erythrozyten	Hämoglobin pCt.	Leukozyten	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Polymorphkernige Eosinophile pCt.	Kleine Lymphozyten pCt.	Grosse Lymphozyten pCt.	Neutrophile Myelozyten pCt.	Eosinophile Myelozyten pCt.	Mastzellen pCt.	Bemerkungen
18. 8.	2 780 000	55	25 200	43,5	—	1,5	39	3	—	13	
21. 8.	3 650 000	52	58 200	23	—	—	56	3	2	16	Beginn der Pneumonie
32. 8.	3 220 000	53	63 800	25	2	1	62	4	2	6	
23. 8.	3 300 000	54	61 200	22	2	—	59	7	—	10	
24. 8.	—	48	133 000	22	1	—	63	4	2	8	
25. 8.	2 670 000	38	122 000	15	—	—	70	13	—	2	
26. 8.	2 330 000	30	140 000	10	—	—	87	—	—	3	
27. 8.	2 410 000	31	161 000	9	—	—	84	5	—	2	
28. 8.	—	30	148 000	—	—	—	—	—	—	—	
20. 8.	—	30	224 000	7	—	—	89	—	—	4	

20. 8. Links hinten unten wird eine Schallverkürzung festgestellt, über der man pleuritisches Reiben und abgeschwächtes Bronchialatmen hört.

21. 8. Die Schallverkürzung ist noch deutlicher und zeigt leicht tympanitischen Beiklang. Im Bereich desselben deutliches Bronchialatmen und Knisterrasseln. Starke Dyspnoe, kein Sputum, schlechte Herztätigkeit. Es wird eine Pneumonie angenommen.



22. 8. Probepunktion negativ. Die Dämpfung erstreckt sich 4 Finger breit von der unteren Lungengrenze aus nach oben. Deutliches Bronchialatmen. Kein Sputum, starke Schmerzen in der Milzgegend. Die Milz scheint verkleinert zu sein. Die Pat. bekam Digitalis, Sauerstoffatmungen und Einspritzungen von Natrium arsenicosum, ferner Koffein und Kampfer. Im Laufe der folgenden Tage machte die Pneumonie weitere Fortschritte und am 1. 9. trat der Exitus ein.

Das im höchsten Masse bemerkenswerte Verhalten des Blutes zeigt die Tabelle. Von vornherein zeichnete sich das Blut dieser Pat. durch einen abnorm hohen Myeloblastengehalt aus, wie man es ja häufiger bei myeloiden Leukämien findet, der bereits am ersten Untersuchungstage 39 pCt. betrug. Auffällig war das Fehlen der eosinophilen Zellen, die aber an späteren Tagen zeitweise vorhanden waren. Man geht wohl nicht fehl, die hohe prozentuale Myeloblastenzahl und die geringe Gesamtvermehrung der Leukozyten, die nur 25200 betrug, auf die vorangegangene, allerdings schon Monate lang zurückliegende Röntgenbestrahlung zurückzuführen.

Mit dem Einsetzen der Pneumonie beginnt nun eine sehr merkwürdige progressiv fortschreitende Veränderung des Blutbildes in quantitativer und qualitativer Beziehung. Die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt nehmen progressiv, wenn auch nicht sehr erheblich ab. Die Leukozytenzahl steigt von 25200 bis auf 224000 zwei Tage vor dem Tode. Die prozentuale Menge der Myeloblasten steigt von 39 pCt. auf 89 pCt., während gleichzeitig die der polymorphkernigen Neutrophilen von 43,5 pCt. auf 7 pCt. sinkt. Die zeitweilig noch vorhanden gewesenen eosinophilen Zellen verschwinden ganz, desgleichen die neutrophilen Myelozyten. Das Einzige, was am letzten Untersuchungstage im Blutbild noch an eine myeloide Leukämie erinnerte, waren die 4 pCt. Mastzellen.

Eine Sektion war in diesem Falle leider nicht möglich.

Ueber den Einfluss interkurrenter Infektionskrankheiten auf die Leukämie ist bereits eine grosse Literatur entstanden. Auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials kann man die Leukämien nach dieser Richtung hin in 3 Gruppen einteilen. In der ersten Gruppe sind diejenigen Fälle unterzubringen, in welchen interkurrente Infektionskrankheiten akuter oder chronischer Natur keinen nachweisbaren Einfluss auf das leukämische Blutbild gehabt zu haben scheinen. Zur zweiten Gruppe gehören diejenigen Fälle, in welchen eine Abnahme der Leukozytenzahl und ein gewisser Rückgang der Milz- und Drüsenschwellungen beobachtet worden ist, ohne dass aber dieser Einfluss ein sehr nachhaltiger und starker gewesen wäre. In die dritte Gruppe endlich gehören jene interessanten Fälle, die ja auch zu manchen, leider aber missglückten therapeutischen Versuchen Veranlassung gegeben haben, in denen unter dem Einfluss einer akuten Infektionskrankheit das Blutbild nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ völlig normal wurde, und etwaige Milz- und Drüsenschwellungen ganz oder fast ganz verschwanden. Bekanntlich verlief die Mehrzahl dieser Fälle tödlich, blieben sie aber am Leben, so gewannen bald wieder die leukämischen Veränderungen die Oberhand und das Leiden nahm seinen üblichen Verlauf.

Die hier mitgeteilte Beobachtung lehrt, dass bei einer vierten Gruppe interkurrente Infektionskrankheiten auch im Sinne einer durchgreifenden qualitativen Aenderung des Blutbildes wirken können, indem sie das Blutbild einer Myeloblastenleukämie hervorrufen. Dass die mehrere Monate zurückliegende Röntgenbestrahlung in diesem Falle ursächlich für die Umwandlung in Myeloblastenleukämie in Frage kommt, ist in hohem Masse unwahrscheinlich, doch mag sie den Boden vorbereitet haben.

Nach dem qualitativen Blutbild hätten wir demnach im ganzen 3 grosse Gruppen der myeloiden Leukämie zu unterscheiden:

1. Die Ehrlichsche Form der myeloiden Leukämie, die man am zweckmässigsten mit Pappenheim als gemischtzellige Leukämie



bezeichnet, weil bei ihr alle normalen und pathologischen Formen der weissen Blutkörperchen vertreten sind. Diese Form ist die bei weitem häufigste.

2. Diejenigen myeloiden Leukämien, bei welchen eosinophile und Mastzellen fehlen bzw. nicht vermehrt sind, und die nur durch das zahlreiche Vorkommen von neutrophilen Myelozyten ausgezeichnet sind. Diese Abart ist wohl am besten durch den Namen Myelozytenleukämie charakterisiert.
3. Die zuletzt besprochene, übrigens immer akut verlaufende Myeloblastenleukämie.

Es ist selbstverständlich, dass zwischen diesen 3 Hauptformen natürlich alle möglichen Uebergänge vorkommen und dass innerhalb der einzelnen dieser Gruppen noch Unterarten abgetrennt werden können, die durch diese oder jene Eigentümlichkeit charakterisiert sind. So hat man z. B. gefunden, dass bei der gemischtzelligen Leukämie bisweilen abnorm hohe Mengen von Mastzellen vorkommen und hat von Mastzellenleukämien gesprochen. Erwähnt wurde bereits, dass es grosszellige und kleinzellige Myeloblastenleukämien gibt und es sei ferner erwähnt, dass von Buschke und mir[1]) auch eine Lymphoidozytenleukämie beschrieben worden ist, in welcher fast alle vorhandenen Myeloblasten bzw. grosslymphozytenartige Elemente dem Zelltypus entsprachen, für den Pappenheim den Namen Lymphoidozyten vorgeschlagen hat, eine Zellart, welche genetisch noch tiefer als die Myeloblasten zu stehen scheint und die mit den ungekörnten farblosen Stammzellen des embryonalen Knochenmarks und des Blutes und der Leber der allerersten Lebenszeit identisch ist.

Alle diese Abarten der myeloiden Leukämie können akut und chronisch verlaufen. Am seltensten ist der akute Verlauf bei gemischtzelligen Formen, während bei der Myelozyten- und der Myeloblastenleukämie die akute Verlaufsweise zu prävalieren scheint.

Indessen ist mit dieser Einteilung die Zahl der Abarten der myeloiden Leukämie noch keineswegs erschöpft. Betrafen die bisher beschriebenen Unterarten Differenzen im histologischen Bild des Blutes und der Blutbildungsorgane nur bezüglich der zellulären Zusammensetzung und Mischung, so muss nunmehr hervorgehoben werden, dass auch bezüglich des grob anatomischen Verhaltens gegenüber der Nachbarschaft sehr bemerkenswerte und früher unbekannte Eigentümlichkeiten auftreten können. Wir haben bei der myeloiden Leukämie eine enorme hyperplastische Wucherung des Leukoblastenapparates vor uns. Wir finden Drüsenschwellungen, ganz enorme Milztumoren, eine Umwandlung des gesamten Knochenmarks in ein überaus leukozytenreiches Gewebe, und wir finden endlich kleine und grössere Herde myeloiden Gewebes in den verschiedensten Organen. Diese Leukozytenwucherung ist aber im allgemeinen eine gutartige im anatomischen Sinne. Die Drüsen und die Milz komprimieren zwar und verdrängen alle benachbarten Organe, aber sie wachsen nicht etwa unter Durchbrechung ihrer Kapsel in die benachbarten Gewebe hinein, das Knochenmark zerstört nicht die kompakte Knochensubstanz. Derartige bösartige Wucherungen nach Art

1) A. Buschke und H. Hirschfeld, Ueber Leucosarcomatosis cutis. Folia haematol. Bd. 12.

maligner Tumoren sind bei der lymphatischen Leukämie und Aleukämie schon lange bekannt. Dass sie auch bei der myeloiden Leukämie vorkommen, weiss man erst seit kurzem. Tatsächlich kommt es vor, dass auch myeloides Gewebe bösartig wuchert. Namentlich sind es die myeloischen Chlorome, die sich mit Vorliebe am Periost der Schädelknochen ansiedeln und rücksichtslos in die benachbarten Organe hineinwuchern. Auch bei Myeloblastenleukämien beobachtet man derartige maligne Wucherungsvorgänge, wenn auch die Ansicht von Sternberg, dass alle Myeloblastenleukämien sarkomatöser Natur seien und daher als Leukosarkomatosen bezeichnet werden müssten, bisher keine Anerkennung gefunden hat. Ebensowenig hat sich die Ansicht Bantis Geltung verschafft, der auch bei der gewöhnlichen myeloiden Leukämie findet, dass die Neubildung immer einen sarkomatösen Charakter trage. Ebenso wie wir bei jeder der genannten drei Formen der myeloiden Leukämie eine akute und eine chronische Verlaufsform annehmen müssen, kennen wir auch, wenigstens bei der zweiten und dritten Gruppe, eine anatomisch gutartige und anatomisch bösartige Untergruppe und müssen auch bei der ersten Form aus theoretischen Gründen die Möglichkeit des Vorkommens einer anatomisch bösartigen Abart derselben zugeben, wenn dieselbe auch noch nicht einwandfrei bewiesen ist.

Endlich sei noch kurz auf den Begriff der Leukanämie eingegangen. Diese Bezeichnung ist zuerst von Leube und Arneth für einen von ihnen beschriebenen Fall eingeführt worden, in welchem das Blutbild zugleich die Veränderungen der perniziösen Anämie und der Leukämie zeigte. Zwar gibt es noch Autoren, welche in der Leukanämie ein eigenes Krankheitsbild sehen möchten, welches unter dem Einfluss einer eigenartigen und unbekannten Infektion oder Intoxikation entsteht, und weder mit der perniziösen Anämie, noch mit der eigentlichen Leukämie etwas zu tun hat. Aber die Mehrzahl der Autoren bestreiten die Selbständigkeit der Leukanämie. Mit einem gewissen Grad von Anämie geht jede einigermassen vorgeschrittene Leukämie einher und Normoblasten wie Megaloblasten findet man sehr häufig. Namentlich die akuten Leukämien sind durch die begleitende schwere Anämie gewöhnlich ausgezeichnet. Bezüglich des Grades der Anämie kommen bei allen Leukämien die mannigfachsten Uebergänge von den leichtesten bis zu den schwersten Formen vor. Die Leukanämie ist daher nur ein Syndrom, das bei jeder Leukämie, der lymphatischen wie der myeloiden, und bei allen hier beschriebenen Abarten der letzteren vorkommen kann. Am seltensten ist es wiederum bei der gemischtzelligen Form, häufiger bei den anderen.

Im Vergleich zu dem relativ einförmigen Bild der lymphatischen Leukämie bietet also, wie die vorhergehenden Ausführungen gezeigt haben, die myeloide Leukämie ein überaus wechselvolles, buntes und variables. Es bestehen aber zwischen beiden Formen doch weitgehende Parallelismen. Ebenso wie in der lymphatischen Leukämie, sehen wir jetzt auch in der myeloiden Leukämie eine Systemerkrankung des gesamten hämatopoetischen Apparats. Wir halten die Blutveränderung für etwas Sekundäres, Symptomatisches, während die eigentliche primäre und wesentliche Alteration die Erkrankung des hämatopoetischen Apparats ist, den wir nicht nur in den eigentlichen Blutbildungsorganen im engeren Sinne, dem Knochenmark, der Milz, den Lymphknoten, sondern auch in der Leber, ja im gesamten perivaskulären Bindegewebe des Organismus zu suchen haben.

Wie schon einleitend erwähnt, dokumentiert sich der Parallelismus zwischen Lymphadenose und Myelose aber vor allem darin, dass wir bei beiden Gruppen auf Affektionen stossen, die sich äusserlich nicht



unterscheiden lassen und nur durch die histologische Natur der gewucherten Gewebsart sich als dieser oder jener Gruppe zugehörig erweisen. Es gibt lokale Lymphozytome und Myelozytome. Es gibt in gewissen Organsystemen multipel verbreitete, aber gewöhnlich nicht den übrigen Organismus befallende lymphatische und myeloische Neubildungen, es gibt leukämische Lymphadenosen und Myelosen benigner und maligner Natur, mit und ohne ausgesprochene schwere Anämie, mit akutem sowohl wie mit chronischem Verlauf. Man kann also für jede Form der Lymphadenose eine entsprechende der Myelose nachweisen. Der letzte Schlussstein in diesem Gebäude wäre der bisher noch nicht restlos gelungene Nachweis, dass es auch eine der generalisierten aleukämischen Lymphadenose entsprechende aleukämische Myelose gibt, ein Krankheitsbild also, das bezüglich der Organveränderungen nach jeder Richtung hin der myeloischen Leukämie gleicht, nur dass der Blutbefund kein leukämischer ist. Diesen Nachweis will ich in den folgenden Zeilen führen und schildere nun zunächst meine eigenen Beobachtungen am Krankenmaterial der Abteilung des Herrn Prof. Klemperer im Krankenhaus Moabit:

Beobachtung I. Frau A. C., 64 Jahre alt, aufgenommen am 29. 8. 1908. Früher will die Kranke stets gesund gewesen sein. Seit 5 Jahren aber bemerkt sie bereits ein Gefühl der Völle in der linken Leibseite. Seit 2 Jahren etwa klagt sie über stechende Schmerzen in der Magengegend und zeitweilig drückenden Schmerz, der bis zur Leber ausstrahlt. Sie führt diese Schmerzen darauf zurück, dass sie eine Nadel verschluckt hat. Seit $1^1/_2$ Jahren fühlt die Kranke eine Schwellung in der linken Leibseite und ist bedeutend abgemagert und blasser geworden. Sie ist schon längere Zeit in Behandlung und hat Eisenarsenpillen bekommen.

Befund: Mittelgrosse Frau von blassgelber Gesichtsfarbe mit blassen Schleimhäuten. Respirations- und Zirkulationsorgane ohne krankhafte Abweichung. Schon bei Betrachtung des Leibes fällt eine stärkere Vorwölbung der linken Seite auf. Dieselbe rührt von der enorm vergrösserten Milz her, welche nach unten bis zum Poupartschen Bande reicht und nach rechts hin bis 2 Querfinger breit über den Nabel hinaus vergrössert ist. Konsistenz hart. Die Leber ist bis 3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens hin vergrössert. Von seiten des Magendarmkanals keine klinischen Erscheinungen. Drüsenschwellungen nicht fühlbar. Das Sternum ist deutlich druckschmerzhaft. Im Urin keine krankhaften Bestandteile.

Blutbefund: Hämoglobin 55 pCt., rote Blutkörperchen 2920000, weisse Blutkörperchen 19000, ausgesprochene Poikilozytose, rote kernhaltige Blutkörperchen, zahlreiche polychromatophile Elemente.

Blutbefund.

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Kleine Lymphozyten pCt.	Grosse Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
3. 9.	55	2'920 000	19 000	79	—	—	15	—	6
15. 9.	—	—	—	74	4	—	13	4	5
23. 9.	—	—	—	58	2	5	20	5	10
29. 9.	—	2 700 000	11 000	—	—	—	—	—	—
10. 10.	40	2 100 000	8 900	45	—	—	34	9	12

Krankheitsverlauf: 4. 9. Blutbefund unverändert. Subjektiv Wohlbefinden, Appetit mässig. Vom 3. 9. ab bekommt Patientin 0,3 Arsazetin einen Tag um den anderen.

9. 9. Nach insgesamt 1 g Arsazetin geringer Anstieg der roten Blutkörperchen.

19. 9. Patientin sieht bedeutend anämischer aus als beim Eintritt. Häufig geringes Nasenbluten.

21. 9. Fortschreitende stärkere Blässe bei subjektivem Wohlbefinden, starke Schwäche und Schwindelgefühl beim Aufstehen.

29. 9. Rote Blutkörperchen 2700000, Leukozyten 11000. Das morphologische Blutbild ist unverändert.

10. 10. Rote Blutkörperchen 2100000, weisse 8900, Hämoglobin 40 pCt. Wegen der trotz Arsazetinreichung forschreitenden Anämie und dem grossen Milztumor wird, da eine andere Affektion ausgeschlossen schien, eine Bantische Krankheit angenommen und der Patientin zur Splenektomie geraten.

13. 10. Splenektomie (Dr. Mühsam). Es gelang in ungefähr 15 Minuten, die Milz ohne Zwischenfall zu exstirpieren.

Etwa 3 Stunden später wurde der Puls schwach und trotz Anwendung aller üblichen Mittel trat der Exitus ein.

Unmittelbar nach Exstirpation der Milz stellte ich zahlreiche Abstrichpräparate her, indem ich mit dünnen Glaskanülen in das Organ hineinstach und so kleine Tröpfchen noch flüssigen Milzsaftes gewann, welche sich leicht in der üblichen Weise zu Deckglaspräparaten verarbeiten liessen. Die Untersuchung derselben ergab überraschenderweise eine hochgradige myeloide Umwandlung. Zahlreiche Normo- und Megaloblasten, sowie Myelozyten und sehr zahlreiche Mitosen, ein Bild also, welches bei der Grösse des Organs unbedingt für Leukämie sprach. Da die Milzexstirpation bei Leukämie in allen bisher beobachteten Fällen mit verschwindenden Ausnahmen den Tod herbeigeführt hat, sagte ich auch in diesem Falle den baldig zu erwartenden Exitus voraus.

Die von Herrn Prof. Benda vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund: Operationswunde des linken Hypochondriums, Anämie, Obesitas, Arteriosklerose der Aorta und Koronararterien. Hypertrophie des linken Ventrikels, Myodegeneratio cordis. Myeloide Metaplasie des Markes der langen Röhrenknochen, stellenweise Osteosklerose, Atrophie der Lymphdrüsen, geringe chronische Nephritis, Atrophie der Magenmukosa, Hyperplasie und Anämie der Leber.

Der histologische Befund in diesem Falle war folgender: In der Milz bestand eine hochgradige Follikelatrophie und in der Pulpa, die stark vermehrt war, fanden sich zahlreiche myeloide Elemente, vorwiegend neutrophile Myelozyten und grosse Mengen kernhaltiger Roter. Die myeloide Umwandlung der Milz war namentlich an Abstrichpräparaten ausserordentlich in die Augen fallend. Es waren zahlreiche Mitosen in den granulierten, wie den nicht granulierten weissen Blutkörperchen aufzufinden. In den kernhaltigen roten Elementen, die teils Normoblasten, teils Megaloblasten waren, waren auffallend grosse Mengen von Kernsprossungen nachzuweisen. Plasmazellen und Mastzellen wurden vermisst. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, dass die Zahl der myeloiden Elemente eine unvergleichlich viel grössere war, als man es sonst bei myeloiden Umwandlungen der Milz findet, wie sie im Verlaufe von Infektionen und Anämien vorkommen und von mir ausserordentlich oft studiert worden sind. Nur bei myeloider Leukämie sind bisher derartig hochgradige myeloide Metaplasien gesehen worden.

Neben diesen Veränderungen war eine recht erhebliche Blutfülle, sowie zweifellos eine Vermehrung des Stromas festzustellen. Auf Abstrichpräparaten, wie auf Schnitten musste diese Milz unbedingt für leukämisch, insbesondere für myeloidleukämisch erklärt werden. Die Leber, die makroskopisch bereits beträchtlich vergrössert



war, zeigte mikroskopisch weder Zeichen von Stauung noch von Zirrhose. Auch sie glich durchaus dem Bilde, wie wir es von der myeloiden Leukämie kennen. Sowohl im Innern der Acini wie zwischen den einzelnen Acinis bestand eine hochgradige Infiltration mit Zellen, die ihrem ganzen Habitus nach als Abkömmlinge der myeloiden Reihe angesehen werden mussten. Ganz grosse Zellen mit rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum ohne deutliche Granulation sind höchstwahrscheinlich als Myeloblasten aufzufassen. Andere Elemente, in denen eine leichte Körnelung angedeutet war, sind offenbar neutrophile Myelozyten, deren Granulatinktion nur unvollkommen gelungen war, wie es bei dem jetzigen Stand der Färbetechnik leider so häufig passiert. Hier und da sah man auch eosinophile Elemente, sowie polymorphkernige Leukozyten. Nur ein kleiner Teil der vorhandenen Zellen näherte sich dem Habitus gewöhnlicher kleiner Lymphozyten. Ferner wurden, allerdings nicht in so grosser Menge wie in der Milz, auch die verschiedensten Formen kernhaltiger roter Zellen gefunden. Im allgemeinen war die Infiltration eine mehr diffuse und nur an wenigen Stellen eine herdförmige. Die Hämosiderinreaktion in der Leber war nur in unbedeutendem Grade ausgesprochen. Das Knochenmark, das makroskopisch dem der perniziösen Anämie glich, erwies sich doch mikroskopisch als ausserordentlich reich an neutrophilen Myelozyten, in weit höherem Masse, als es bei der perniziösen Anämie der Fall zu sein pflegt. Dagegen schien die Menge der ungranulierten Leukozyten herabgesetzt zu sein. Bezüglich des Reichtums von kernhaltigen Elementen normoblastischer und megaloblastischer Natur konnte das Mark unseres Falles durchaus mit dem der perniziösen Anämie konkurrieren. In den Lymphdrüsen und allen übrigen untersuchten Organen, fand sich keine Spur myeloider Metaplasie. Die glatte Atrophie der Magenschleimhaut wurde auch mikroskopisch konstatiert, die erhaltenen Bilder glichen völlig denen, die wir bei der Biermerschen Anämie kennen.

Beobachtung II. L. B., 54 Jahre, Ehefrau eines Bahnarbeiters. Aufgenommen am 27. 12. 1909.

Anamnese: Auf frühere Krankheiten kann sich Patientin nicht besinnen. Keine hereditäre Belastung. Seit 3 Jahren fühlt sich Patientin schwächer und will stark an Gewicht verloren haben, in den letzten Monaten etwa 13 Pfund. Sie klagt über Husten und Auswurf, Atemnot und geschwollene Beine. Stuhlgang ist angehalten. Die Periode hat seit 3 Jahren aufgehört.

Status: Mittelgrosse abgemagerte Frau mit gelblichweisser Gesichtsfarbe und blassen Schleimhäuten, keine Exantheme. Temperatur normal. Zunge belegt. Rachenorgane frei. An der rechten Halsseite und in der linken Supraklavikulargrube je eine bohnengrosse, in der linken Halsseite eine erbsengrosse Drüse.

Lungen: Links hinten oben bis zur Mitte des Schulterblattes etwas Schallverkürzung, über der ganzen linken Lunge verschärfte Atmung, im Auswurf keine Tuberkelbazillen.

Herz: Reine Töne, der zweite Aortenton etwas akzentuiert, Herztätigkeit regelmässig.

Abdomen: Grosser Milztumor, der nach der Mitte zu bis zum Nabel, nach unten hin etwa bis zur Mitte zwischen Nabel und Symphyse reicht. Stark erweiterte Venen auf den Bauchdecken. Die Leberdämpfung reicht bis 3 Fingerbreit unterhalb des rechten Rippenbogens.

Urin ohne krankhafte Bestandteile.

Nervensystem: Die Bauchdeckenreflexe fehlen wohl infolge der starken Spannung derselben durch die vergrösserte Milz. Sehnenreflexe mässig gesteigert.

Blutbefund: Hämoglobin (Sahli) 47 pCt., rote Blutkörperchen 2594000, weisse 5400, mässige Poikilo- sowie Anisozytose und Polychromasie, vereinzelt Normoblasten und Megaloblasten. Wassermann negativ.

8. 1. 1910. Milzpunktion: Im Punktat findet man im Vergleich zum Blut auffällig reichlich Normoblasten und Megaloblasten, sowie ziemlich viel neutrophile Myelozyten. Im Urin wird nach dem Bence Jonesschen Eiweisskörper gesucht, aber mit negativem Erfolg.

10. 1. Die Untersuchung des Magensaftes ergibt einen normalen Befund.

22. 1. Im Urin kein Urobilin. In den letzten Tagen Temperaturanstieg bis 38°. Subjektives Befinden befriedigend. In der letzten Woche 3 Pfund Gewichtsabnahme. Milztumor unverändert.

28. 1. Temperatur normal. 3 Pfund Gewichtszunahme. Es wird mit Arsazetininjektionen begonnen, täglich 1 ccm einer 10 proz. Lösung.

9. 2. Befinden gut. 1 Pfund Gewichtszunahme.

Blutbefund: Hämoglobin 75 pCt., rote Blutkörperchen 3470000, weisse 5000.

16. 2. Iritis rheumatica.

17. 2. Hämoglobin 78 pCt.

21. 2. Patientin hat im ganzen 7 Pfund zugenommen, Milztumor unverändert, wünscht entlassen zu werden.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhause stand Patientin dauernd unter meiner Beobachtung. Ueber den Blutbefund während dieser Zeit siehe später. Im Laufe des Mai des Jahres 1910 verschlechterte sich ihr Befinden insofern, als sich starke Dyspnoe einstellte. Am 30. 5. wurde ich wegen eines heftigen dyspnoischen Anfalles zu ihr gerufen, fand sie sehr elend und mit mässigem Oedem an beiden Beiden. Deshalb schickte ich sie wieder ins Krankenhaus.

Status: Im wesentlichen wurde derselbe Befund erhoben, wie er in der Krankengeschichte geschildert worden ist.

Blutbefund siehe unten.

Da angenommen wurde, dass die starke Dyspnoe durch die Grösse des Milztumors hervorgerufen worden sei, wurden Röntgenbestrahlungen der Milz vorgenommen, nachdem ein Stoffwechselversuch gezeigt hatte, dass kein Eiweisszerfall festzustellen war.

27. 7. Patientin wird entlassen, fühlt sich erheblich gebessert. In der Folgezeit wurde die Milz noch mehrere Wochen hindurch bestrahlt, mit dem Erfolg, dass eine unbedeutende Verkleinerung des Milztumors erzielt wurde. Eine während des Krankenhausaufenthaltes nochmals vorgenommene Milzpunktion ergab denselben Befund wie

Blutbefund.

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Neutrophile Myelozyten pCt.	Kleine Lymphozyten pCt.	Grosse Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
29. 12. 09	47	2 594 000	5400	55	3	25	1	16
22. 1. 10	50	3 072 000	4850	62	2	17	0,5	17
9. 2. 10	75	3 470 000	5000	63	6	18	3	8
17. 2. 10	78	3 800 000	5400	—	—	—	—	—
5. 3. 10	60	3 690 000	2300	—	—	—	—	—
26. 3. 10	—	—	3750	65	2	24	5	14
7. 5. 10	70	3 500 000	2170	60	1	27	2	10
25. 6. 10	70	3 330 000	4100	—	—	—	—	—
28. 8. 10	65	3 040 000	3800	—	—	—	—	—
24. 11. 10	60	3 120 000	2950	58	4	27	1	10
7. 1. 11	60	3 950 000	3200	43	7	25	0	25
28. 8. 11	50	2 720 000	4130	65	2	22	1	10
23. 12. 11	40	2 400 000	3200	70	3	20	0	7
9. 1. 12	40	—	—	64	5	18	2	11



früher. Die Patientin wurde von mir in ihrer Wohnung weiter behandelt und das Blut regelmässig untersucht.

Im Februar 1912 trat eine erhebliche Verschlimmerung in ihrem Befinden ein, die darin bestand, dass die Dyspnoe zunahm und häufige Anfälle heftigster Atemnot eintraten. Patientin, die viele Wochen lang Arsen innerlich bekam, reagierte auf die üblichen Herztonika nicht mehr und starb am Morgen des 15. 3. 1912. In der letzten Zeit hatte die Leberschwellung in auffälligem Masse zugenommen. Es sei erwähnt, dass in der letzten Zeit eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit des Sternums bestand.

Sektionsbefund: Leber und Milz waren in erheblichem Masse vergrössert. Die Milz reichte jetzt fast bis zur Symphyse. Lymphdrüsenschwellungen wurden nicht gefunden. Die Lungen waren normal. Das Herz war braun und zeigte Andeutung von Fettmetamorphose der Muskulatur. Es wurde ein Oberschenkel herausgenommen und aufgesägt, das Knochenmark erwies sich als himbeergeleerot, ganz wie bei perniziöser Anämie. Die Magenschleimhaut befand sich auch in diesem Falle im Zustand der glatten Atrophie.

Die histologische Untersuchung dieses Falles führte zu folgendem Ergebnis: In der Milz ist die normale Struktur vollkommen verwischt. Die Follikel sind nur hier und da in atrophischen Resten sichtbar. Die Pulpa ist enorm hyperplasiert und im Zustand der myeloiden Metaplasie. Man findet, was besonders an Abstrichpräparaten deutlich ist, zahlreiche neutrophile Myelozyten, wenig eosinophile Zellen, die mannigfachsten Formen von Normoblasten und Megaloblasten und in allen Elementen zahlreiche Mitosen. Zeichen von Stauung, Hämosiderose nennenswerten Grades findet sich nicht, doch ist das Stroma deutlich vermehrt.

Die Leber gleicht vollständig dem Befund, wie man ihn bei myeloider Leukämie erhebt. Das ganze Organ ist durchsetzt von zahlreichen grösseren und kleineren, meist einkernigen Elementen, die man je nach der Beschaffenheit des Protoplasmas teils als Myelozyten, teils als Myeloblasten ansprechen muss, doch überwiegen hier, im Gegensatz zu dem Befund im ersten Fall, die kleineren lymphozytenartigen Elemente. Kernhaltige rote Elemente sind selten. Zeichen von Stauung oder Zirrhose fehlen, die Hämosiderose ist nicht sehr stark ausgeprägt.

Das Knochenmark, das makroskopisch die bekannte himbeergeleerote Farbe und Konsistenz des Markes der perniziösen Anämie aufweist, ist, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, ausserordentlich reich an neutrophilen Myelozyten, sowie an Normo- und Megaloblasten. An den übrigen Organen, insbesondere auch an den Lymphdrüsen, wurden keinerlei Anzeichen einer myeloiden Metaplasie gefunden. Der mikroskopische Befund der atrophischen Magenschleimhaut glich völlig dem, wie wir ihn von der Biermerschen Anämie kennen.

Wenn wir das pathologisch-anatomische Bild der zwei hier beschriebenen Fälle vergleichend betrachten, so ist das Gemeinsame derselben die gewaltige Schwellung der Milz und der Leber, während im Gegensatz hierzu die Lymphdrüsen, wie schon die makroskopische Betrachtung lehrt, am Krankheitsprozess nicht beteiligt sind, zumal sie in dem einen Fall direkt als atrophisch bezeichnet werden. Gemeinsam ist den Fällen ferner die Beschaffenheit des Knochenmarks. welches makroskopisch dem der perniziösen Anämie gleicht. Auch mikroskopisch herrscht eine fast vollständige Uebereinstimmung. In beiden Fällen besteht eine hochgradige myeloide Metaplasie der Milz und der Leber, in beiden Fällen ist das Knochenmark einmal auffällig reich an neutrophilen Myelozyten, dann aber durch die grosse Zahl von Normo- und Megaloblasten ausgezeichnet, die auch in der Milz ungewöhnlich zahlreich sind. In beiden Fällen ferner



zeigen die Lymphdrüsen und die übrigen Organe keine Spur einer myeloiden Metaplasie. An perniziöse Anämie erinnert neben der makroskopischen Beschaffenheit des Knochenmarkes der Reichtum desselben an Megaloblasten und Normoblasten, während eine derartige Menge von Myelozyten bei perniziöser Anämie im Knochenmark nicht vorkommt. An perniziöse Anämie erinnert ferner die in beiden Fällen festgestellte glatte Atrophie der Magenschleimhaut.

Liegt nun hier eine leukämische Affektion vor oder aber ist eine perniziöse Anämie die Grundlage des Krankheitsbildes? Zwar beobachtet man auch bei perniziöser Anämie bisweilen Schwellungen der Milz leichteren Grades und Andeutung von myeloider Umwandlung, niemals aber in dem hohen Masse, wie in den hier beschriebenen Fällen. Auch sind bei perniziöser Anämie die beschriebenen Blutbildungsherde in der Leber niemals von der riesigen Ausdehnung, wie in unseren Fällen. Schliesslich fehlt hier die hochgradige Siderose der Leber, die man wohl bei perniziöser Anämie niemals vermisst.

Danach kann es keinem Zweifel unterliegen, dass hier ein leukämischer Prozess vorliegt, da es in erster Linie Leukozyten sind und zwar unreife Elemente der myeloiden Reihe, die hier in Milz, Knochenmark und Leber in hohem Masse gewuchert sind. Dass daneben auch von seiten der roten Blutkörperchen abnorme Wucherungsvorgänge bestehen, beweist nichts gegen die Auffassung der Fälle im Sinne einer Leukämie. Wissen wir doch, dass wir gerade bei myeloiden Leukämien regelmässig Normoblasten und Megaloblasten in grossen Mengen im Knochenmark, im Blut, wie in anderen Organen auftreten sehen, und es ist ja bekannt, dass bei den sogenannten Leukanämien diese gesteigerte und ungewöhnliche Reaktion des Erythroblastenapparates in ganz besonders starkem Masse hervortritt. Trotzdem ist sich die Mehrzahl der Forscher darüber einig, bei den Leukanämien das Wesentliche des Prozesses in einer leukämischen Wucherung zu sehen.

Nun ist allerdings die in beiden Fällen konstatierte glatte Atrophie der Magenschleimhaut eine Erscheinung, die sehr zugunsten der Annahme einer Biermerschen Anämie spricht. Indessen ist neuerdings von Ellermann[1]) gezeigt worden, dass auch bei echter Leukämie typische Magenschleimhautatrophie vorkommt.

Dass das hier vorliegende Krankheitsbild mit der eigentlichen perniziösen Anämie nichts zu tun hat, geht aber in erster Linie daraus hervor, dass alle Zeichen eines gesteigerten Blutzerfalles fehlen. Wir finden nicht die hochgradige Hämosiderose in der Leber und anderen Organen, wie bei der perniziösen Anämie, vielmehr ist hier die Anämie offensichtlich bedingt durch eine primäre Bildungsstörung in den hämatopoetischen Organen. Es muss daher unbedingt angenommen werden, dass in diesen

1) Ellermann, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 18.



Fällen in erster Linie eine leukämische Affektion vorliegt, die nur zufällig aus unbekannten Gründen sekundär auch den Erythroblastenapparat schwer geschädigt hat. Deswegen muss man solche Fälle zunächst deskriptiv wegen des nichtleukämischen Blutbefundes als aleukämische Myelosen bezeichnen. Und zwar sind es im Gegensatz zu den zirkumskripten, auf das Knochenmark beschränkt bleibenden multiplen myeloischen Myelomen generalisierte aleukämische Myelosen, denen man wegen der im Vordergrund des klinischen und pathologisch-anatomischen Bildes stehenden gewaltigen Milzschwellung den Beinamen der splenomegalischen geben muss. Kürzer spricht man vielleicht zweckmässigerweise von aleukämischer myeloischer Splenomegalie oder von lienaler aleukämischer Myelose.

Nun wird man aber den Einwurf machen, dass hier insofern doch keine generalisierte Myelose vorliegt, als ja die Lymphdrüsen und die übrigen Organe sich frei von myeloischer Metaplasie erwiesen haben. Indessen weiss jeder, der oft Gelegenheit gehabt hat, vollständige Untersuchungen von an myeloischer Leukämie zugrunde gegangenen Personen zu machen, dass die Ausbreitung des myeloischen Prozesses eine sehr wechselnde ist, und so muss ich selbst auf Grund zahlreicher Erfahrung besonders hervorheben, dass keineswegs alle Lymphdrüsenregionen sich im Zustand der myeloiden Metaplasie zu befinden brauchen.

An der Zugehörigkeit unserer Fälle zur myeloischen Aleukämie wird aber nicht mehr gezweifelt werden können, wenn es Fälle gibt, in denen auch die Lymphdrüsen myeloid metaplasiert sind. Einen solchen Fall habe ich in der Tat beobachtet und bereits im Jahre 1905 unter dem Titel „Ueber atypische Myeloidwucherung“[1]) publiziert, weil mir damals die Existenz des hier beschriebenen Krankheitsbildes noch nicht bekannt war und ich nicht recht wusste, wo ich meinen Fall unterbringen sollte, weshalb ich auch am Schluss meiner Arbeit sagte: „Ueber die Beziehungen solcher Fälle zur Leukämie schon jetzt Theorien aufzustellen, scheint mir bei dem spärlichen vorliegenden Material noch verfrüht.“ Ich glaube, dass jetzt der Zeitpunkt gekommen ist, wo eine reichere Erfahrung die Rubrizierung solcher Fälle in die Gruppe der aleukämischen Myelose erheischt und rechtfertigt.

Meine damalige Beobachtung sei hier kurz referiert:

Beobachtung III. Der Patient war ein 45jähr. Pumpenwärter ohne erbliche Belastung und ohne frühere ernste Krankheiten. Nach einem Unfall, der in einer Quetschung bestand, stellten sich etwa ein Jahr später Schmerzen in der linken Seite ein. Das Leiden wurde als Magenkrebs behandelt. Der Patient merkte in der Folgezeit, dass ihm unter dem linken Rippenbogen eine Geschwulst herauswuchs, die immer grösser wurde. Nach einem Sturz von einer Leiter vermehrten sich seine Beschwerden im Leibe. Er suchte daher ein Krankenhaus auf, wo folgendes festgestellt wurde: Patient ist ein abgemagerter grosser Mann mit bräunlicher Haut und blassen Schleim-

1) Folia haematol. Jahrg. II. Nr. 10.



häuten. Blutfarbstoffgehalt 60 pCt. Die Milz reicht 4 Querfinger breit bis zur Symphyse herunter. Nach rechts hin bleibt sie 2 Querfinger breit vom Nabel entfernt. Die Leber reicht in der Brustwarzenlinie einen Querfinger breit unter den Rippenbogen herunter. In aufrechter Haltung reicht die Dämpfung 2 Querfinger breit unter den Rippenbogen herab in der Mamillarlinie. Die Lymphdrüsen an den Armen sind beiderseits eben zu fühlen, etwas stärker treten die Leistendrüsen hervor. Die Halsdrüsen sind beiderseits klein und ziemlich hart. Es besteht Aszites. Nach Ablassung desselben kann man die Organe des Bauches besser durchpalpieren. Eine Blutkörperchenzählung ergibt 4800000 rote und 20600 weisse Blutkörperchen, und zwar sind die kleinen und grossen Lymphozyten im Verhältnis vermehrt. Am anderen Tage wurden nur 8300 weisse Blutkörperchen gezählt. Nach Schätzung an gefärbten Präparaten verhalten sich die Lymphozyten zu den Polynukleären wie 40 : 60. Es wurde eine Bantische Krankheit angenommen und zur Milzexstirpation geschritten. Die entfernte Milz wog 3,3 kg. Es trat eine schwer zu stillende Nachblutung ein, und Patient starb noch am gleichen Tage. Die Leber erschien bei der Sektion erheblich vergrössert, die Lymphdrüsen im Gekröse waren bohnengross. In der unteren Hälfte des Dünndarms ist die Wand auffällig verdickt, namentlich am Gekröseansatz, und finden sich daselbst im Gekröse perlschnurartig aneinandergereiht erbsen- bis bohnengrosse, hart zu durchschneidende, graublaue, derbe Knoten. Das Knochenmark ist nicht untersucht worden. Die histologische Untersuchung ergab nun, dass Milz, Lymphdrüsen und die beschriebenen Darmtumoren aus myeloidem Gewebe bestanden, das zahlreiche rundkernige neutrophile und eosinophile Myelozyten enthielt und auch zahlreiche echte Knochenmarksriesenzellen. Leider wurde Magen und Knochenmark, sowie die Leber nicht zur Untersuchung geschickt, so dass über ihre Struktur nichts gesagt werden kann. (Der Fall stammte aus dem Knappschaftslazarett Königshütte in Schlesien.)

Leider ist die Untersuchung dieses Falles aus äusseren Gründen eine etwas lückenhafte: Der Blutbefund während des Lebens ist nicht von mir selbst erhoben worden, Magen, Leber und Knochenmark waren mir nicht zugängig und ich kann daher über ihre Struktur nichts aussagen. Die myeloide Metaplasie in der Milz, den Mesenterialdrüsen und den Darmtumoren war aber so hochgradig, dass an der Zugehörigkeit dieser Affektion zur Myelose nicht wohl zu zweifeln ist. Da während des Lebens selbst zu der Zeit, als die Gesamtleukozytenzahl 20 600 betrug, das Blut keine Spur einer leukämischen Beschaffenheit zeigte, hat auch hier eine aleukämische Myelose vorgelegen.

Dieser Fall, den ich bei seiner Publikation im Jahre 1906 nicht recht zu deuten wusste, und den ich deshalb rein deskriptiv als atypische Myeloidwucherung bezeichnete, ergänzt in klarster Weise meine beiden anderen Beobachtungen. Durch die in jenen fehlende myeloische Metaplasie der Lymphdrüsen und der eigenartigen Tumoren am Darm steht er den leukämischen generalisierten Myelosen näher, als die beiden anderen Fälle. Auffällig ist aber hier, dass die Anämie eine relativ geringfügige war.

Als besonders interessant verdient hervorgehoben zu werden, dass die Darmtumoren in die Muskularis hineingewuchert waren, dass also der hier vorliegende leukämische Prozess, ähnlich wie die Chlorome, eine ausgesprochene Neigung zum infiltrativen malignen Wachstum dokumentierte.

Man geht wohl kaum mit der Annahme fehl, dass unter den zahlreichen Fällen, die in der Literatur als Anaemia splenica, lineale Pseudoleukämie, Bantische Krankheit, atypische Leukämie, Leukanämie usw. publiziert worden sind, sich auch Affektionen befunden haben werden, welche als aleukämische Myelosen anzusehen sind, wie meine Fälle. Ich habe bei einer kritischen Sichtung der Literatur aus der neuesten Zeit eine recht beträchtliche Zahl von Beobachtungen auffinden können, welche nach der vorliegenden Beschreibung hierher gehören. Doch ist in vielen Fällen eine sichere Entscheidung schwer, da Sektionsbefunde und histologische Untersuchungen meistens fehlen. Immerhin liegt doch ein recht grosses und brauchbares Material vor, welches gestattet, in grossen Umrissen eine klinische Symptomatologie und pathologische Anatomie dieses relativ recht seltenen Krankheitsbildes zu zeichnen.

Ich will zunächst eine kurze Zusammenstellung der wichtigsten klinischen und anatomischen Daten der von mir zusammengestellten Fälle aus der Literatur geben.

Als Anaemia splenica pseudoleucaemica beschreibt Jawein[1]) folgenden Fall: Ein 25jähr. Bauer erkrankte nach einer Durchnässung akut mit Schüttelfrost, Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen. Allmählich hörten die Schmerzen auf und er konnte wieder etwas arbeiten. Als er bald danach eine Vergrösserung des Bauches bemerkte, suchte er die Klinik auf. Hier erhob man folgenden Befund: Magerer, sehr blasser Mann, einige Lymphdrüsen leicht geschwollen, Milz enorm vergrössert, reicht nach unten bis 2 cm über die Spina iliaca anterior hinaus und nach rechts 4 cm weit über die Mittellinie. Die Temperatur war erst subfebril, später afebril. Die Leber reichte 3 cm weit über den Rippenbogen nach unten. Im Blute, über dessen Veränderungen folgende Tabelle einen Ueberblick gibt, wurden sehr viel Normo- und Megaloblasten, sowie polychromatophile Elemente festgestellt.

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
11. 9.	37,5	2 800 000	6160	44,0	1,5	1,5	37,0	16,0
25. 9.	37,5	2 500 000	5540	42,3	2,0	5,1	36,3	14,3
1. 10.	37,5	2 450 000	4561	48,0	1,0	3,0	29,0	19,0
5. 10.	37,5	2 200 000	3346	44,6	1,8	1,8	10,8	41,0
17. 10.	37,5	1 560 000	2772	52,0	3,4	1,7	21,7	21,2
22. 10.	—	1 525 000	2158	46,8	2,8	7,0	28,3	15,0

Unter der Bezeichnung „Anaemia splenica mit vielen einkernigen neutrophilen Leukozyten“ beschreibt G. Freund[2]) aus der Lichtheimschen Klinik einen wohl gleichfalls hierhergehörigen Fall. Ein 58jähr. Chausseearbeiter spürte seit 3 Jahren beim Heben ein Spannungs- und Schmerzgefühl in der Milzgegend und fühlte auch sehr bald eine Geschwulst daselbst. Seit einem Vierteljahr bemerkt er eine Abnahme der Kräfte und eine zunehmende Blässe. Bei der Untersuchung fand man einen grossen

1) Jawein, Ein eigentümlicher Fall von Anaemia splenica pseudoleucaemica. Berliner klin. Wochenschr. 1897.

2) Freund, Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 13.



Milztumor, der nach unten bis zur Spina iliaca anterior, nach rechts bis zur Mittellinie reichte. Auch die Leber war vergrössert und erreichte nach unten den Nabel. Die Lymphdrüsen waren nicht geschwollen. Die Gesichtsfarbe erinnerte an perniziöse Anämie, es bestanden Retinalblutungen, im Urin waren zeitweise Spuren von Eiweiss nachweisbar. Eine Druckschmerzhaftigkeit der Knochen bestand nicht. Anfänglich herrschten subfebrile Temperaturen, später normale. Im Blut fanden sich zahlreiche Normoblasten, Megaloblasten und polychromatophile Elemente. Alles Nähere geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
13. 3.	42	2 275 000	8 700	72,0	0	—	18,0	10,0
14. 4.	38	1 900 000	4 200	70,3	1,4	12,0	11,3	6,0
26. 4.	35	1 335 000	8 650	71,2	0	15,2	5,6	8,0
23. 5.	30	2 100 000	13 500	65,4	0	24,6	5,8	3,7
3. 6.	35	1 800 000	8 750	64,2	0,8	18,8	6,0	9,8
25. 6.	27	2 500 000	10 800	66,2	0,6	12,3	4,3	16,6

Hamel[1]) beschreibt unter dem Titel „Ueber einen bemerkenswerten Fall von perniziöser Anämie" ein vielleicht gleichfalls hierhergehöriges Krankheitsbild. Ein 42jähriger Töpfer, der viel mit Not und Sorge zu kämpfen gehabt hatte, fühlte seit April 1901 Stiche unter beiden Rippenbogen, Mattigkeit, Schwindel, Kurzatmigkeit, Herzklopfen. Abends stellte sich meist Fieber ein. Seit Mai traten etwa alle 14 Tage Blutungen aus Mund und Nase ein. Bei der ersten Untersuchung bestand Fieber von 38 Grad; gelbliche Blässe, leichte Oedeme; Herzdämpfung etwas vergrössert, systolische Geräusche. Der Mageninhalt war schwach sauer und enthielt keine Milchsäure und keine freie Salzsäure. Die Leber überragt den Rippenbogen in der linken Mamillarlinie um 3 Finger, die Milz überragt den linken Rippenbogen um 2 Querfinger. Der Blutbefund war folgender:

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Kleine Lymphozyten pCt.	Grosse Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
—	25	850 000	3800	32,8	5,2	2,1	43,5	11,2	4,2
29. 7.	10	275 000	2400	38,2	3,3	2,2	51,9	2,6	1,8

Ausserdem viel Normo- und Megaloblasten.

Am 29. Juli starb der Patient. Die Obduktion ergab rotes Knochenmark, das sehr reich an Myelozyten war, keine Atrophie der Magenschleimhaut, keine Hämosiderose, chronische interstitielle Hepatitis und Nephritis.

In einer sehr interessanten Arbeit über Anaemia spenica stellt Osler[2]) 14 selbst beobachtete Fälle zusammen, die, wie wir beim heutigen Stande unseres Wissens sagen müssen, wahrscheinlich den verschiedensten Affektionen angehören. Aber einer derselben, der 13., ist vielleicht eine aleukämische Myelose gewesen, da im Blut ständig zahlreiche kernhaltige Elemente und Myelozyten vorhanden waren. Es handelte sich um eine 44jährige Mulattin, die in den letzten 3 Monaten appetitlos und schwach

1) Hamel, Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 11 u. 17.

2) Osler, Splenic anemia. Journ. of med. sciences. 1900.



geworden war und über Erbrechen und Durchfälle klagte und an Gewicht abgenommen hatte. Sie war ausserordentlich blass, und man fühlte einen Milztumor, der nach rechts bis zur Mittellinie und nach hinten hin den linken Rippenbogen um 7 cm überragte. Die geschwollene Leber reicht bis 7 cm unterhalb des rechten Rippenbogens. Die Lymphdrüsen waren nicht geschwollen, nur einige Nackendrüsen waren etwas grösser als normal. Retinablutungen bestanden nicht. Der Blutbefund war folgender:

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote	Weisse	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
13. 10.	23	1 540 000	3300	74	—	1,5	19,6	4,2
17. 10.	20	1 380 000	3250	nicht gezählt		1,25	nicht gezählt	
10. 11.	55	3 120 000	4500	—	—	—	—	—
20. 11.	54	3 680 000	4300	—	—	—	—	—

Man darf wohl ferner auch eine Beobachtung Kings[1]) hierher rechnen. Eine 40jährige Frau begann vor 2 Jahren über Durchfälle zu klagen, die auch zuweilen blutig waren. Ihre Gesichtsfarbe wurde blasser, sie nahm an Gewicht ab und klagte über Schmerzen im Leibe und grosse Entkräftung. Die Untersuchung ergab eine ausgesprochene gelbliche Blässe der Haut und der Schleimhäute. Am Herzen waren Geräusche zu hören, eine Lebervergrösserung war nicht mit Sicherheit festzustellen, wohl aber eine solche der Milz, deren rechter Rand fast bis an die Mittellinie reichte, während der untere sich fast bis zum Darmbeinkamm erstreckte. Im Urin waren keine krankhaften Bestandteile. Die Blutuntersuchung ergab folgenden Befund:

Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polym. Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Lymphozyten pCt.	Uebergangsformen pCt.
15	950 000	7800	55	6	15	27	3
—	875 000	3150	61	6	4	30,5	4,5

Ausserdem bestand starke Poikilozytose und Polychromatophilie, und es waren zahlreiche Normo- und Megaloblasten vorhanden.

Ferner teilt Jackson[2]) bei einer 28jährigen Frau mit geschwollener Leber und einem bis zur Spina iliaca reichenden Milztumor und fehlenden Drüsenschwellungen folgenden Blutbefund mit:

Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polym. Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Lymphozyten pCt.	Mastzellen pCt.
—	4 076 000	5200	36,2	0,6	4,5	58,7	—
75	3 196 000	5400	45,2	3,0	0,4	51,4	—
53	3 683 000	7800	36	1,2	0,6	61,6	0,6
55	—	5750	42,1	0,3	0,1	57,3	—

1) King, Interesting case of splenic anemia. Med. news. 1901. No. 12.
2) Jackson, Splenic anemia. Berlin journ. I. 142. No. 17.



Ich bin auch geneigt, mit Wahrscheinlichkeit 3 von Türk in seinen Vorlesungen über klinische Hämatologie ausführlich mitgeteilte Fälle von Anämie mit Milztumor hierher zu rechnen. Alle drei betrafen Frauen, in deren Anamnese keinerlei für die vorliegende Erkrankung ätiologisch verwendbare Momente vorlagen. Alle erkrankten in schleichender Weise mit zunehmender Schwäche, Blässe, Magenstörungen, Kurzatmigkeit, Herzklopfen und anderen allgemeinen, wenig charakteristischen Symptomen. Bei allen wurde ein grosser Milztumor und eine Anämie mittleren Grades ohne erhöhten Färbeindex festgestellt. Die Leukozytenzahlen waren teils normal, teils subnormal, bei allen traten zeitweise vereinzelte Myelozyten auf. Im roten Blutbild waren die ausgesprochene Polychromasie, die Poikilozytose und die zahlreichen kernhaltigen Roten auffällig. Bei allen Patienten wechselten, ähnlich wie bei der perniziösen Anämie, Perioden besseren Befindens mit solchen schlechteren ab. Zu Zeiten der Verschlimmerungen waren die anämischen Blutsymptome besonders ausgesprochen. Allerdings bezeichnet Türk die Poikilozytose als minimal, und die Zahl der Normoblasten nur ausnahmsweise als hoch, und hebt ausdrücklich hervor, dass Megaloblasten fehlten. In einem der Fälle liegt auch ein Sektionsbefund vor, doch ist die histologische Untersuchung keine so vollständige gewesen, dass mit Sicherheit die Anwesenheit myeloider Herde in Milz und Leber hätte ausgeschlossen werden können. Türk rechnet die Fälle zu den hämolytischen Anämien, obwohl in Milz, Leber und Knochenmark in einem untersuchten Fall nur eine geringfügige Siderose, und nur in den Nieren eine sehr starke aufgefunden wurde. Er glaubt an Beziehungen dieses Krankheitsbildes zum hämolytischen Ikterus der Franzosen, obwohl Resistenzbestimmungen der Erythrozyten, die nach neueren Forschungen für die sichere Diagnostizierung dieser Affektion sehr wichtig sind, nicht ausgeführt worden waren.

Zwei sehr ähnliche Fälle, aber da kein Sektionsbefund erhoben ist, nicht absolut beweisend, teilt Margarete Levy[1]) mit. Die erste Patientin klagte über Rückenschmerzen, Mattigkeit, Husten und Fieber seit 8 Tagen, gab aber an, sich schon seit mehreren Wochen schlecht zu fühlen. Sie hatte 50 pCt. Hämoglobin, 8000 Leukozyten, Normo- und Megaloblasten, Mastzellen und Myelozyten im Blute. Die Milz war ziemlich stark vergrössert und überschritt den Rippenbogen um 3 Querfinger. Die Leber reichte gleichfalls 3 Querfinger über den rechten Rippenbogen nach unten. Die Grösse der Milz wechselte während der Krankenhausbeobachtung, ebenso das Befinden. Den Blutbefund zeigt folgende Tabelle:

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Myelozyten pCt.	Eosinophile pCt.	Lymphozyten pCt.	Mastzellen pCt.
4. 4.	60	3 900 000	5000	75	21	3	10	1
5. 5.	65	3 780 000	6700	69	14,7	3,67	12	0,67
3. 6.	90	2 250 000	4100	67	40	2	24	—
6. 6.	100	2 920 000	5800	—	—	—	—	—
30. 6.	85	2 450 000	10000	67	2	2	29	—
10. 7.	85	2 190 000	5600	63	6	4	27	—
21. 7.	65	2 630 000	6000	63	2	5	30	—
10. 8.	80	3 350 000	7500	60	3	8	28	—
12. 11.	80	3 700 000	7000	63,5	0,5	5	25	—

Zeitweise starke Polychromämie, Aniso- und Poikilozytose, kernhaltige Rote.

Einige Monate später suchte die Patientin wieder wegen Schmerzen in der linken Seite die Klinik auf. Die Milz war noch stark vergrössert, der Hämoglobin-

1) Levy, Ueber leukanämische Blutbefunde. Inaug.-Diss. Strassburg 1909.



gehalt betrug 70 pCt., die Leukocytenzahl 5200. Es bestand Anisozytose und Poikilozytose, keine kernhaltige Roten, viel Mastzellen, ganz vereinzelte Myelozyten. Als die Patientin einige Wochen später wiederum zur Untersuchung erschien, konnte eine Druckempfindlichkeit der Knochen festgestellt werden. Der Blutbefund vom 12. 2. ist in der letzten Rubrik der Tabelle verzeichnet.

Der zweite Fall betrifft einen 20jährigen Kellner, der viel an Blutungen gelitten hatte. Er sucht wegen Beklemmungen in der linken Brustseite, Herzklopfen und schlechtem Appetit die Klinik auf. Die Milz war vergrössert und der untere Rand steht in Nabelhöhe. Die Leber war nicht vergrössert. Der Blutbefund war folgender:

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Myelozyten pCt.	Eosinophile pCt.	Lymphozyten pCt.	Mononukläre pCt.	Mastzellen pCt.
9. 11.	—	2 220 000	7800	63,3	6,8	1,1	22,6	6,8	—
11. 11.	20	1 900 000	6900	80	5	—	10	—	—
17. 11.	30—32	1 900 000	6200	90	2	—	—	2	—
16. 12.	28	1 700 000	2000	87	4	6	—	4	2

Während der Beobachtung meist starke Poikilozytose und Polychromophilie sowie wechselnde Mengen kernhaltiger Roter. Allmählich entwickelte sich Aszites, der abgelassen werden musste. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus konnte Patient wieder längere Zeit arbeiten.

Als Leukanämie beschreiben Bushnell und Hall[1]) folgenden Fall, einen 25jährigen Mann betreffend. Es bestand eine grosse Milz- und Leberschwellung, sowie eine mässige Schwellung der inguinalen Lymphdrüsen. Bei der Sektion fand man im Knochenmark myeloide Struktur, myeloide Umwandlung der Milz und der Leber. sowie einer mesenterialen Drüse. Der Blutbefund war folgender:

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Myelozyten pCt.	Eosinophile pCt.	Lymphozyten pCt.	Mononukleäre pCt.	Mastzellen pCt.
6. 5.	15	1 120 000	11000	60,8	8,6	1,2	23,6	4,6	0,5
3 6.	25	1 280 000	2400	64,8	—	3,1	28,3	1,8	0,6

Es waren einige Normo- und Megaloblasten vorhanden.

Nicht ganz sicher, wenn auch wahrscheinlich ist es, dass ein von Ewald[2]) beschriebener Fall hierher gehört. Ein 37jähriger Schutzmann, in der üblichen Weise mit zunehmender Schwäche und Hinfälligkeit erkrankt, hatte eine Milz, welche den Rippenbogen über einen Querfinger breit überragte. Die Leber trat bei tiefer Inspiration einen Querfinger breit unter den Rippenbogen. Nur die Leistendrüsen waren geschwollen. Eine besondere Empfindlichkeit der Knochen bestand nicht. Die ganze Krankheit dauerte etwa 7 Wochen. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug nur 740 500, der Hämoglobingehalt 28 pCt. An den roten Blutkörperchen waren keine Formanomalien nachzuweisen. Von den weissen Blutkörperchen waren 71 pCt. polymorphkernige Neutrophile, 3 pCt. Myelozyten, 2 pCt. grosse, 21 pCt. kleine Lympho-

1) Bushnell und Hall, Leukanämie. Edinb. med. journ. April 1906.

2) Ewald, Leukämie ohne leukämisches Blut. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 26.



zyten und 3 pCt. Uebergangsformen. Die Gesamtzahl der Leukozyten betrug nur 800. Die Obduktion ergab eine Vergrösserung der Milz und der Leber, sowie himbeergeleeartiges Knochenmark. In Leber und Nieren bestanden lymphomatöse Infiltrate. In der Milz waren die Follikel nicht sichtbar. Aus den Angaben in der Publikation ist nicht ersichtlich, ob eine myeloide Metaplasie in Leber und Milz vorhanden war. Eine Magenschleimhautatrophie bestand nicht. Es ist also auf Grund des Sektionsbefundes nicht mit Bestimmtheit mehr festzustellen, ob hier wirklich eine aleukämische Myelose vorgelegen hat. Immerhin spricht das Vorhandensein von 3 pCt. Myelozyten im Blute und die Angabe, dass die Follikel in der Milz nicht sichtbar waren, dafür.

Fraglich scheint mir die Zugehörigkeit der folgenden zwei Fälle.

Bei einer Beobachtung von Donhauser[1]) liegt nur ein Sektionsbericht vor. Es handelte sich um einen 58jährigen Mann mit folgender Sektionsdiagnose: chronische Myokarditis, chronischer Milztumor, Atelektase des rechten unteren Lungenlappens, chronische parenchymatöse Nephritis, trübe Schwellung von Leber und Nieren, Tuberkulose der mesenterialen Lymphdrüsen, Sklerose des Knochenmarks, fibrinöse Pleuritis. In der Milz machten viele Zellen den Eindruck von Myelozyten. Da ausserdem Megakaryozyten in grösserer Zahl vorhanden waren, darf wohl an dem Vorliegen einer myeloiden Metaplasie der Milz nicht gezweifelt werden. Ein histologischer Befund der Leber fehlt leider.

Deves[2]) Patientin war eine 25jährige Frau, die seit 5 Jahren einen Milztumor hatte. Infolge wiederholten Auftretens von Bluterbrechen war sie sehr anämisch geworden. Sie hatte 2000000 rote Blutkörperchen, 2800 Leukozyten, darunter einige Myelozyten. Sie starb infolge eines starken Anfalls von Blutbrechen. Die Sektion ergab eine Pfortaderthrombose, aber keine Veränderungen an der Leber. Der Verfasser glaubt, dass hier erst die Pfortaderthrombose vorgelegen hat und dass sich erst auf ihrer Grundlage die Splenomegalie entwickelte. Leider liegt keine histologische Untersuchung der Milz vor.

Rychelik[3]) beschreibt bei einem 18jährigen jungen Mann folgendes Krankheitsbild. Es bestand ein grosser Milztumor, Ikterus, Neigung zu Blutungen. Lymphdrüsen nicht vergrössert, Knochen nicht schmerzhaft. Blutbefund: 3624000 Rote, 15600 Weisse, 50 pCt. Hämoglobin. Die Anämie hatte einen megalozytären Typus und es waren Normoblasten und Myelozyten im Blute. Da eine Bantische Krankheit angenommen wurde, exstirpierte man die Milz. Bald danach starb der Kranke aber und man fand Hyperplasie des myeloiden Gewebes im Knochenmark, partielle myeloide Hyperplasie der Milz und Herde myeloiden Gewebes in den Nieren. Nach dem kurzen mir vorliegenden Referat (Fol. haem., 1911, S. 30) dieser in czechischer Sprache geschriebenen Arbeit glaube ich schliessen zu dürfen, dass dieser Fall einen Uebergang zu zweifellos subleukämischer Myelose wegen der hohen Leukozytenzahl vorstellt. Doch muss wohl das Blutbild wenig charakteristisch gewesen sein, da man sonst kaum zur Milzexstirpation geschritten wäre.

Sicherlich zu den subleukämischen Myelosen muss auch der Fall von Michaelis[4]) gerechnet werden. Eine 50jährige Frau klagt seit 10 Wochen über Mattigkeit, Husten,

1) Donhauser, The human spleen as a haematoplastic organ, as exemplified in a case of splenomegaly with sclerosis of the bone marrow. Journ. of exper. med. 1908. p. 559.

2) Deve, Splenomegalie chronique avec anémie d'origine pylethrombosique. Normandie méd. 1. 3. 1908.

3) Rychelik, Ueber atypische Leukämien. Casopis lekarno ceskych. 1907. Nr. 79.

4) L. Michaelis, Ueber einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen angehörigen Fall. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. Nr. 1 u. 2.



Auswurf und Stiche links im Leibe. Die Untersuchung ergab eine fahle Hautfarbe, einen grossen Milztumor, eine Lebervergrösserung und folgenden Blutbefund: Hämoglobin 40 pCt., Erythrozyten 3450000, Leukozyten 16000. Es bestand Poikilozytose, es waren vereinzelte punktierte Erythrozyten und einige Normoblasten vorhanden. Von den weissen Blutkörperchen waren grosse und kleine Lymphozyten 76 pCt., neutrophile Myelozyten 7,2 pCt., polymorphkernige Neutrophile 16 pCt., Eosinophile 0,4 pCt., Mastzellen 0,4 pCt. Die Mattigkeit und die Kurzatmigkeit sowie die Blässe nahmen zu, es trat Fieber bis zu 40 Grad auf und auch der Blutbefund wurde ein schlechterer. Die Zahl der keimhaltigen roten Zellen nahm zu, um in den letzten 14 Tagen vor dem Tode völlig zu verschwinden. Die weissen Blutkörperchen blieben in ihrer Menge und ihrem gegenseitigen Verhältnis fast konstant. Die Sektion ergab ausser der Milz- und Leberschwellung rotes Knochenmark. Die mikroskopische Untersuchung zeigte in Milz, Leber und Lymphdrüsen eine myeloide Metaplasie mit zahlreichen Knochenmarkriesenzellen. Sowohl wegen der ständig erhöhten Leukozytenzahl von 16000, als des ausgesprochen leukämischen Mischungverhältnisses der Leukozyten muss dieser Fall zu den subleukämischen Myelosen gerechnet werden, und wird auch vom Verfasser als leukämieartig erklärt.

Hynek[1]) beschreibt zwei offenbar auch hierhergehörige Fälle als Leukämien.

Die erste Beobachtung betrifft eine 44jährige Frau mit grossem Milztumor, Kachexie und folgendem Blutbefund:

Hämoglobin 55 pCt., Erythrozyten 2668000, Leukozyten 1265, polymorphkernige Leukozyten 24 pCt., Eosinophile 14,9 pCt., neutrophile Myelozyten 29,1 pCt., eosinophile Myelozyten 0,3 pCt., Myeloblasten 10,9 pCt., Lymphozyten 20,3 pCt. Zahlreiche Normo- und Megaloblasten. Besserung nach Arsenbehandlung.

Die andere Beobachtung betrifft eine 27jährige Patientin, die nach einer Gravidität anämisch geworden war. Man fand Leberschwellung, grossen Milztumor und Achylia gastrica.

Blutbefund: Hämoglobin 24 pCt., Erythrozyten 984000, Leukozyten 4520, 6,8 pCt. Myelozyten. Durch Röntgenstrahlen und Arsen wurde der Zustand gebessert.

Ein geradezu klassisches Beispiel für die Richtigkeit meiner Anschauung, dass die von mir beschriebenen Fälle aleukämischer myeloischer Splenomegalie wirklich das aleukämische Seitenstück zur gewöhnlichen myeloischen Leukämie sind, ist aber ein sehr genau beobachteter und eingehend beschriebener Fall von Parkes Weber[2]), welcher einen Uebergang einer aleukämischen zu einer subleukämischen Myelose darstellt. Ein 58jähriger Mann, mit grossem, bis zur Spina iliaca reichendem Milztumor und bis zum Nabel reichender Leberschwellung hatte anfänglich folgenden Blutbefund: Rote Blutkörperchen 1800000, Hämoglobin 25 pCt., weisse Blutkörperchen 3000. Von letzteren waren polymorphkernige Neutrophile 35,5 pCt., Eosinophile 0,5 pCt., kleine Lymphozyten 49,4 pCt., grosse Lymphozyten 9,6 pCt. Durch Zählen von 400 Leukozyten wurden 26 Normoblasten und 4 Megaloblasten gefunden. Einen Tag vor dem Tode betrug die Zahl der Roten 1200000, die der Weissen aber 12000, und auch in den vorangegangenen letzten Lebenstagen des Patienten hatte sich an den gefärbten Präparaten bereits eine beträchtliche Zunahme der Gesamtleukozytenzahl bemerkbar gemacht. Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab in diesem Falle eine hochgradige myeloide Metaplasie der Milz, der Leber und der Lymphdrüsen. Hämosiderose fehlte.

Endlich sei an die immer zahlreicher werdenden subleukämischen Fälle in der Literatur erinnert, in welchen die Leukozytenzahl 10000 und mehr betrug und wo

1) Hynek, Ueber leukanämische Blutveränderungen. Klin. therap. Wochenschrift. 1907.

2) Weber, A case of leukanemia with hyperplasia of the spleen etc. Lancet. 28. 5. 1904.



somit das Blutbild und der klinische Symptomenkomplex mit dem der hier beschriebenen Beobachtungen nach jeder Richtung hin übereinstimmt. Zu diesen Fällen rechne ich auch den bekannten akut verlaufenen Fall von Leube-Arneth, für den die Autoren zuerst den Namen Leukanämie geprägt haben. Hier lag sicher eine akute subleukämische Myelose vor. Ich erinnere ferner daran, dass Fälle publiziert worden sind, so z. B. von Preiss, wo ein typisch leukämisches Blutbild kurz vor dem Tode in ein aleukämisches überging.

Es sei endlich daran erinnert, dass während der Röntgenbehandlung der myeloiden Leukämie ein langsames Uebergehen eines leukämischen Blutbildes in ein subleukämisches und schliesslich ein aleukämisches beobachtet wird und dass, wie man schon länger weiss, auch interkurrente Infektionen oft eine ähnliche Wirkung haben.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass man auch bei der Anaemia pseudoleucaemica infantum (Jacksch) bisweilen ähnliche Blutbilder findet, wenn die Gesamtleukozytenzahl, wie es zeitweise vorkommen kann, auf normale oder subnormale Werte sinkt. Diese nur im frühen Kindesalter vorkommende Affektion ist natürlich ein Krankheitsbild für sich, das aber mit der aleukämischen Myelose des Erwachsenen sehr grosse Aehnlichkeit hat, zumal man auch hier ausgedehnte myeloide Metaplasien findet.

Es gibt bisher in der Literatur nur eine grössere, offenbar das hier geschilderte Krankheitsbild behandelnde Arbeit von Emile Weil und Clerc[1]) unter dem Titel: De la splénomegalie chronique avec anémie et myélémie. Diese Autoren sind die ersten gewesen, welche erkannt haben, dass hier eine von den übrigen zahlreichen Formen der Splenomegalie abzutrennende eigenartige Krankheitsform vorliegt. Sie stellen im ganzen 12 Beobachtungen, darunter 2 eigene Fälle zusammen, welche sie hierher rechnen. Indessen befinden sich unter diesen Beobachtungen einige, die wegen der hohen Leukozytenzahl zu den echt leukämischen oder subleukämischen Erkrankungen zu rechnen sind. Der bekannte Fall Leube-Arneth, der als Leukanämie publiziert worden ist, ist subleukämisch. Ebensowenig gehört die bekannte Beobachtung von Jacksch hierher, mit Leukozytenzahlen, die von 15200 bis 70000 schwankten. Dieselbe wurde bisher immer zu den atypischen Leukämien gerechnet. Sicherlich aber gehören die Fälle von Jawein, von Türk, von King und von Freund in diese Krankheitsgruppe, die ich ja auch zitierte, während die beiden eigenen Beobachtungen der Verfasser mit Leukozytenzahlen von 140000 und 7000 im einen und 12000 im andern Falle offenbar Uebergangsfälle, ähnlich wie der Webersche und Michaelissche vorstellen. Es muss indessen hervorgehoben werden, dass in keiner dieser Beobachtungen eine so eingehende histologische Untersuchung der Blutbildungsorgane vorliegt, dass man ohne weiteres berechtigt wäre, diese Erkrankungen mit Sicherheit zu den aleukämischen zu rechnen.

Nur in dem einen der beiden selbst beobachteten Fälle der Verfasser liegt eine histologische Untersuchung der Blutbildungsorgane vor, da der andere gar nicht zur Sektion kam. Eine myeloide Umwandlung der Milz lag offenbar nicht vor, und eine solche wäre sicherlich nicht unbeachtet geblieben, da die histologische Untersuchung von Dominici vorgenommen worden ist, demjenigen Autor, dem wir bekanntlich die ersten eingehenden Studien über myeloide Umwandlung verdanken. Die Beschreibung des histologischen Leberbefundes erinnert zwar sehr an den Befund meiner eigenen Fälle, doch ist aus demselben nicht mit Sicherheit zu ersehen, ob die zwischen den Leberzellen liegenden Infiltrate wirklich aus Leukozyten bestanden. Im Knochenmark waren weniger granulierte Elemente vorhanden, als sie normalerweise zu finden sind, während die Zahl der kernhaltigen Roten, der Normoblasten sowohl wie der Megaloblasten beträchtlich vermehrt war. Hervorzuheben ist, dass in der Leber Hämosiderose gefunden wurde.

1) Weil und Clerc, Journ. de phys. et path. T. VIII.



Die Schilderung, welche Weil und Clerc vom klinischen Verlauf und pathologischen Befund in diesen Fällen geben, stimmt aber trotzdem in so vielen Punkten mit dem von mir beschriebenen Krankheitsbild überein, dass es sich höchstwahrscheinlich doch wohl um dieselbe Krankheit handelt und dass eine Untersuchung mit neueren Methoden vielleicht die Identität bewiesen hätte. Die genannten Autoren sagen: „Das Leiden entwickelt sich langsam unter allmählicher Abnahme der körperlichen Kräfte, bisweilen mit rheumatischen Schmerzen in den Gelenken und Knochen und mit Druckgefühl im linken Hypochondrium, bisweilen bemerkte der Patient selbst, gewöhnlich aber erst der Arzt, den gewaltigen Milztumor. Klinisch fällt an diesen Kranken die enorme Blässe auf. Häufig sind Blutungen im Zahnfleisch, am Augenhintergrund, aus dem Uterus, aus der Nase. Doch kommt es niemals zu einer ausgesprochenen allgemeinen hämorrhagischen Diathese. Am Herzen hört man gewöhnlich Geräusche, ebenso wie bei allen anderen schweren Anämien, desgleichen an den Venen des Halses. Die Milz ist enorm vergrössert und ist oft druckschmerzhaft. Auch die Leber kann vergrössert sein. Es besteht kein Ikterus und nur einmal wurde terminal Aszites festgestellt. Die Lymphdrüsen sind nicht, oder nur unbedeutend vergrössert. Der Urin enthält manchmal Spuren von Eiweiss, niemals Albumosen. Die Temperatur ist manchmal normal, manchmal unbedeutend erhöht, ohne charakteristische Kurven darzubieten. Die Krankheitsdauer beträgt 3—4 Monate bis zu mehr als einem Jahre. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist mehr oder weniger stark herabgesetzt, nimmt aber immer progressiv bis zum Tode ab. Die roten Blutkörperchen sind meist blass und weisen Mikro-, Makro- und Poikilozytose auf. Polychromatophilie ist häufig. Ein konstantes und wichtiges Symptom ist die grosse Zahl kernhaltiger roter Zellen, die höhere Werte erreicht als bei einfacher oder perniziöser Anämie. Man findet sowohl Normo-, wie Megaloblasten; selten besteht eine Leukozytose, bisweilen sogar eine Leukopenie. In allen Fällen sind die neutrophilen Myelozyten auffällig vermehrt. Eine Vermehrung der Mastzellen besteht nicht. Das Knochenmark zeigt makroskopisch die bekannte Himbeergeléefarbe und Konsistenz des Knochenmarkes der perniziösen Anämie, und einen Reichtum an Normo- und Megaloblasten. In der Leber wird häufig Rundzelleninfiltration beschrieben, ohne dass es möglich ist zu sagen, ob hier eine myeloide Metaplasie vorliegt.“ Eine myeloide Umwandlung der Milz erwähnen die Autoren nur in den Fällen von Jacksch und Leube-Arneth, die eigentlich nicht hierher gehören.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass diese Beschreibung von Weil und Clerc sich in vielen Punkten mit derjenigen deckt, welche ich auf Grund meiner eigenen Beobachtungen und Untersuchungen diesem Krankheitsbild geben würde.

Vaquez und Aubertin betrachten die „L'anémie splénique myéloide“ wie sie sie nennen, als eine besondere Krankheit. Sie hat weder mit der perniziösen Anämie etwas zu tun, noch mit der myeloiden Leukämie, in die sie niemals übergeht. Doch betonen die Autoren die grosse Aehnlichkeit mit der letztgenannten Krankheit. Wenn also demnach Weil und Clerc jedenfalls erkannt haben, dass aus der grossen Gruppe der Splenomegalien eine besondere Form, die sie „Splenomegalie avec anémie et myélémie“ genannt haben, abgesondert werden muss, so sind die doch nicht tiefer in das eigentliche Wesen der Krankheit eingedrungen, konnten es auch nicht, weil noch nicht entsprechende Sektionsbefunde vorlagen, die bereits ein abschliessendes Urteil erlaubt hätten.

Von allen in der Literatur mitgeteilten ähnlichen Fällen kann ich auf Grund der sehr sorgfältigen klinischen und histologischen Untersuchung keinen mit grösserer Sicherheit als ein völliges Analogon der von mir mitgeteilten drei Beobachtungen erklären, als den von Nauwerck und Moritz[1]) plublizierten, der auch von diesen

1) Nauwerck und Moritz, Atypische Leukämie mit Osteosklerose. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 84.



Autoren selbst als myeloide Pseudoleukämie bezeichnet wird. Eine 37jähr. Fabrikarbeiterin erkrankte mit zunehmender Anämie unter den üblichen Symptomen schwerer Blutkrankheiten und hatte einen sehr grossen Milztumor, dessen unterer Pol fast den Darmbeinrand erreichte. Auch die Leber war vergrössert und der untere Rand war etwa in Nabelhöhe fühlbar. Lymphdrüsenschwellungen nennenswerten Grades waren nicht festzustellen. Im Blute fanden sich neben Herabsetzung des Hämoglobingehalts und der Erythrozytenzahl konstant zahlreiche Normoblasten und vereinzelte Megaloblasten. Die Zahl der weissen Blutkörperchen schwankte um 6500 und ihr höchster nur einmal erreichter Wert betrug 11000. Da die Milz der Patientin grosse Beschwerden machte und an eine Leukämie nicht gedacht wurde, schritt man zur Milzexstirpation. Im Anschluss an dieselbe aber entwickelte sich eine Sepsis und die Kranke ging zugrunde. Die Sektion ergab nun eine sehr ausgedehnte Osteosklerose. Die Leber war, wie bereits klinisch konstatiert worden war, vergrössert, die Lymphdrüsen zeigten nirgends Schwellungen und die histologische Untersuchung ergab den folgenden bemerkenswerten Befund: Das Knochenmark war zwar sehr reich an Normoblasten und Megaloblasten, im übrigen aber überwogen die neutrophilen Myelozyten. Auch eosinophile Zellen, Mastzellen und Riesenzellen waren vorhanden. Stellenweise hatte das Mark rein myeloide Beschaffenheit. Die Milz war total myeloid umgewandelt und reich an kernhaltigen roten Elementen, sowie eosinophilen Zellen und Riesenzellen. Doch waren die Follikel an Schnittpräparaten von gewohntem Aussehen. Sitz der myeloiden Metaplasie war also vorwiegend die Pulpa. Auch die Lymphdrüsen waren myeloid umgewandelt und enthielten auch zahlreiche Riesenzellen. Von der Leber wird nur berichtet, dass Riesenzellen in ihr zahlreich waren. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass hier eine myeloide Leukämie mit atypischem Blutbefunde vorgelegen hat, die wegen des Fehlens einer Vermehrung der Leukozyten im Blute als myeloide Pseudoleukämie oder Aleukämie zu bezeichnen ist. Der Blutbefund war folgender:

Datum	Hämoglobin pCt.	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen.	Neutrophile Leukozyten pCt.	Neutrophile Myelozyten pCt.	Eosinophile Leukozyten pCt.	Eosinophile Myelozyten pCt.	Kleine Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
29. 3.	60	3 700 000	7 000	65,94	4,68	7,09	vereinzelt	16,2	5,94
14. 4.	68	3 800 000	11 000	58,16	3,10	13,15	2	18,33	5,20
17. 4.	—	3 800 000	6 500	64	2	6,9	1,09	20,72	5,27
25. 4.	65	3 900 000	6 100	61,4	3	11,4	1,8	18,2	4,2
27. 4.	Splenektomie.								
Blutbefund abends bei 38°:									
	68	3 700 000	6 900	86,96	0,89	—	—	8,33	3,56
12. 5.	66	3 900 000	14 000	81,46	0,83	0,33	—	13,16	3,96

Nach der Spenektomie ist bereits am Abend desselben Tages eine starke Neutrophilie von 86,96 pCt. ohne Gesammtvermehrung der Leukozytenzahl vorhanden, am 12. 5. typische neutrophile Leukozytose mit starkem Rückgang der Myelozyten und Eosinophilen.

Der zweite Autor, der die Existenz einer wirklichen aleukämischen Myelose mit Sicherheit erkannt hat, ist S. M. Zypkin. Bereits im Jahre 1903 hat er sich im Anschluss an die Mitteilung eines Falles, den wir jetzt als eine lymphatische Aleukanämie auffassen müssten, dahin ausgesprochen, dass es eine der lymphatischen Aleukämie entsprechende Form der Myelämie geben müsse. Nicht nur eine Pseudolymphämie,

sondern auch eine Pseudomyelämie sei theoretisch zu postulieren. Und als Pseudomyelämie oder, wie wir jetzt sagen würden, aleukämische Myelose fasst er auch den oben bereits zitierten Fall von Freund und die Splenomegalie avec anémie et myélémie von Weil und Clerc auf. Einen selbst beobachteten Fall dagegen hat er erst in diesem Jahre in einer mir erst nach Abschluss der vorliegenden Untersuchungen bekannt gewordenen Arbeit publiziert[1]). Und zwar handelte es sich um eine akute myeloide Aleukämie. Ein 24jähriges Mädchen, das seit 3 Wochen erkrankt war und ein eigenartiges Exanthem gehabt hatte, hatte eine derbe, empfindliche, zwei Querfinger breit unter dem Rippenbogen hervorragende Milz. Lymphdrüsen und Leber waren nicht geschwollen. Sie hatte bei der ersten Untersuchung 4120000 Erythrozyten, 80pCt. Hämoglobin und 2400 Leukozyten. Gefärbte Abstrichpräparate ergaben folgendes Mischungsverhältnis der Leukozyten: Multinukleäre neutrophile Leukozyten 40,2 pCt., Metamyelozyten 10pCt., Lymphozyten 35,2pCt., grosse einkernige Leukozyten 6,4pCt., Pappenheims Grosslymphozyten 2,3 pCt., Mastzellen 1,2 pCt., Myelozyten 2,9 pCt., Türks Reizungsformen 1,8 pCt. Einige Tage später war der Blutbefund ein ähnlicher. Bei der Obduktion fand man eine Pneumonie, eine Endokarditis, eine Milzschwellung (17 : 10 : 5,5) und rotes Knochenmark. Das Knochenmark hatte einen myeloiden Charakter, die Milz und die Lymphdrüsen befinden sich im Zustande myeloider Metaplasie und das Gleiche gilt für die Leber. Verf. erklärt auf Grund dieses Befundes den Fall für eine akute myeloide Pseudoleukämie. Besonders bemerkenswert ist, dass in diesem akuten Fall eine Anämie, die für die Mehrzahl der chronischen Fälle so charakteristisch ist, ganz fehlte.

Aber auch akute aleukämische Myelosen mit Anämie sind, wenn auch unter anderer Bezeichnung, beschrieben worden. Als eine akute aleukämische Myelose ist nach meiner Ansicht ein von Mager und Sternberg[2]) als akute myeloide Leukämie beschriebener Fall aufzufassen. Eine 34jährige Frau erkrankte mit den Symptomen einer akuten Infektionskrankheit. Sie hatte einige Drüsenschwellungen am Halse, einen grossen, fast bis zum Nabel reichenden Milztumor und eine um 2 Querfinger nach unten vergrösserte Leber. Der Blutbefund war folgender: Hämoglobin 40 pCt., Erythrozyten 3241000, Leukozyten 3200. Von diesen waren 81 pCt. polymorphkernige Neutrophile, 19 pCt. grosse und kleine Lymphozyten. Myelozyten waren nicht vorhanden. Nach ca. 27tägiger Krankheit trat der Exitus ein. Im Leichenblut wurde eine deutliche Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl festgestellt und ca. 21 pCt. Myelozyten gezählt. Hier hatte also kurz vor dem Tode offenbar ein Uebergang aus dem aleukämischen in den leukämischen Typus stattgefunden. Die Sektion ergab dunkelrotes myeloides Knochenmark, sowie myeloide Metaplasie der Leber, der Milz und der Lymphdrüsen.

Gleichfalls akut verlief ein von Kerschensteiner[3]) als Leukanämie beschriebener Fall. Eine 41jährige Frau war vor 3 Wochen mit Schmerzen im ganzen Körper erkrankt. Es stellte sich Atemnot, Herzklopfen, Appetit- und Schlaflosigkeit ein, und es entwickelte sich immer mehr eine gelbliche Blässe. Die Untersuchung ergab das Vorhandensein deutlicher Knochenschmerzhaftigkeit, Herzgeräusche, eine Vergrösserung der Leber, deren unterer Rand bis zur Nabelhöhe reichte, und einen Milztumor, dessen unterer Pol bis zu einer vom Nabel zum vorderen Darmbeinstachel gehenden Linie reichte. Der Blutbefund war folgender:

---

1) S. M. Zypkin, Ueber die akute Pseudoleukämie. Virchows Archiv. Bd. 209.

2) Mager und Sternberg, Zur Kenntnis der akuten myeloiden Leukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 49.

3) Kerschensteiner, Zur Leukanämiefrage. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 21.



Datum	Hämo-globin pCt.	Erythro-zyten	Leuko-zyten	Polymorph-kernige Neutrophile pCt.	Eosino-phile pCt.	Myelo-zyten pCt.	Lympho-zyten pCt.
16. 10.	18	885 000	6700	77,5	0,3	8,2	7
21. 10.	16	825 000	5300	78,3	1	8,6	4

Es bestand ferner Poikilozytose und Polychromasie, und es waren zahlreiche Normoblasten, zum grossen Teil mit Kernsprossungen, vorhanden. Bei der Sektion erwies sich das Knochenmark als himbeergeleerot, Leber und Milz waren myeloid metaplasiert, es bestand aber keine Hämosiderose. Die Magenschleimhaut war nicht atrophisch.

Als Leukanämie publizierte auch Hurter[1]) folgende Beobachtung: Ein 17jähriger junger Mann begann über Schwäche und Hinfälligkeit zu klagen. Allmählich begann die Milz zu schwellen. Der Fall verlief akut. Der Blutbefund war folgender:

Datum	Hämo-globin pCt.	Erythro-zyten	Leuko-zyten	Polymorph-kernige Neutrophile pCt.	Eosino-phile pCt.	Myelo-zyten pCt.	Lympho-zyten pCt.	Mono-nukleäre pCt.
8. 8.	15	508 250	6000	—	—	10	—	—
29. 8.	—	—	6000	61,5	0,8	10,6	16,5	10,6
15. 9.	—	—	14000	38	1,6	23	14,4	23
20. 4.	—	430 000	29000	—	—	—	—	—

Ferner wurden zahlreiche Normo- und Megaloblasten gefunden. Hier ist also eine aleukämische Myelose in eine leukämische übergegangen.

Wenn ich an dieser Stelle meine selbst beobachteten Fälle, sowie die aus der Literatur gesammelten samt und sonders für aleukämische Myelosen erkläre und in dieser eine der aleukämischen Lymphadenose im System entsprechende Parallelerkrankung des myeloischen Apparats sehe und die verschiedenen Bezeichnungen, unter welchen manche dieser Beobachtungen publiziert worden sind, für unzweckmässig, die wahre Natur der Krankheit nicht zum Ausdruck bringend erkläre, so veranlasst mich hierzu die allen diesen Fällen gemeinsame pathologisch-anatomische Grundlage. Alle hier besprochenen und zusammengefassten Fälle, die anatomisch untersucht worden sind, zeichnen sich dadurch aus, dass eine hochgradige Wucherung myeloischen Gewebes in Abschnitten des hämatopoetischen Apparates und zum Teil auch in anderen Organen angetroffen wird, wo es normalerweise nicht vorkommt, während das Blut nicht leukämisch ist und höchstens durch den in den meisten, aber nicht in allen Fällen festgestellten, meist nur geringen Myelozytengehalt entfernt an Leukämie erinnert.

Allerdings ist die Verbreitung dieser myeloischen Metaplasien in den einzelnen Fällen eine verschiedene. Wir haben einige Fälle, in denen ausser dem Knochenmark nur Milz und Leber, andere dagegen, wo auch

1) Hurter, Liverpool med. chir. journ. Juni 1907.

die Lymphdrüsen und andere Organe Sitz myeloischer Herde sind. Als leukämischer Natur sind diese Wucherungen gegenüber ähnlichen Vorgängen bei infektiösen Prozessen durch den hohen Grad ihrer Ausbildung, der zu ganz beträchtlichen Volumzunahmen, besonders der Leber und der Milz, führen kann, charakterisiert. Während in diesen myeloischen Herden vorwiegend Myelozyten und Myeloblasten vorkommen, wird hier und da auch von eosinophilen und Mastzellen berichtet. Ja sogar Riesenzellen kommen, so z. B. in dem von mir selbst an dritter Stelle beschriebenen Fall, vor. Sehr auffällig ist allerdings, und das hat z. B. Weil und Clerc, sowie Vaquez und Aubertin veranlasst, in diesen Fällen eine von der myeloiden Leukämie wesensverschiedene Krankheitsform zu sehen, dass die roten Blutzellen an dieser myeloiden Metaplasie einen ganz ungewöhnlich grossen Anteil nehmen. Der Reichtum besonders der Milz und des Knochenmarks, und bisweilen auch der anders lokalisierten Metaplasien, an Normo- und Megaloblasten, an denen ungewöhnlich zahlreiche Kernsprossungen auffallen, hat ja seinerzeit Leube und Arneth Veranlassung gegeben, die Bezeichnung „Leukanämie" einzuführen. Nun sind aber einmal inzwischen zahlreiche Fälle sicherer myeloischer Leukämie bekannt geworden, in denen gleichfalls die Mitbeteiligung des Erythroblastenapparats eine ungewöhnlich grosse war, so dass diese Beteiligung in unseren aleukämischen Fällen keineswegs gegen die leukämische Natur des Prozesses spricht. Zweitens aber — und das sei besonders hervorgehoben — stehen uns jetzt auch Beobachtungen zur Verfügung, in denen das histologische Bild dem hier gezeichneten vollkommen entspricht, nur dass die Beteiligung des Erythroblastenapparats fast gänzlich fehlt oder relativ unbedeutend ist. Das trifft zu für den von Zypkin beschriebenen Fall von aleukämischer Myelose akuter Natur und meinen oben ausführlich geschilderten dritten Fall chronischen Verlaufs. Wir wissen ja längst, dass engste genetische Beziehungen zwischen Leukoblasten- und Erythroblastenapparat bestehen, und dass fast jede Schädigung, welche die Leukozyten trifft, mehr oder weniger auch die Erythrozyten in Mitleidenschaft zieht, und umgekehrt. Aus diesem Grunde ist es nicht gerechtfertigt, bei leukämischen Affektionen mit besonders starker Beteiligung des Erythroblastenapparats von einer besonderen Krankheit zu sprechen, und die Mehrzahl der Hämatologen ist sich wohl jetzt darüber einig, dass die Leukanämie keine besondere Krankheit ist, dass vielmehr jede Leukämie, die Myelose sowohl wie die Lymphadenose, leukämisch wie leukanämisch in die Erscheinung treten kann.

Diejenigen Autoren, welche für eine Sonderstellung der Leukanämie eintreten und geneigt sind, in ihr eine von der Leukämie wesensverschiedene Affektion zu sehen, welche höchstwahrscheinlich eine besondere infektiöse Aetiologie hat, werden das Gleiche für die aleukämische Myelose behaupten. Sie stützen sich auf die vielfachen Beobachtungen, dass in der Tat toxische und viele infektiöse Reize ein leukanämisches

Blutbild mit oder ohne Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl hervorrufen können. Solche an Leukämie erinnernden Blutbilder und Organveränderungen kennen wir unter dem Einfluss von Blutgiften verschiedenster Natur und infektiöser Prozesse. Sind doch, was letztere betrifft, Fälle beschrieben worden, so z. B. von Morawitz, die man ohne weiteres für Leukanämien bzw. Leukämien hätte erklären müssen, wenn nicht Heilung eingetreten wäre und sich das Blutbild zu einem völlig normalen wieder umgestaltet hätte.

Bei unserer vorläufigen Unkenntnis von der Aetiologie der menschlichen Leukämie müssen wir uns aber auf den Standpunkt stellen, in den leukämischen Blut- und Gewebsveränderungen ein Symptom zu sehen, das möglicherweise durch ganz verschiedenartige Noxen ebenso hervorgerufen werden kann, wie bewiesenermassen Anämien durch ganz verschiedene Ursachen entstehen können, und wie auch gewöhnliche Leukozytosen eine durchaus verschiedene Aetiologie haben können. Gelingt es in diesem oder jenem Fall, eine Ursache für die aleukämischen oder leukämischen Veränderungen zu finden, so liegt eben keine echte Leukämie vor, sondern eine leukämoide Reaktion des hämatopoetischen Apparats. Finden wir aber keine Aetiologie, so müssen wir die Diagnose Leukämie oder Aleukämie stellen, uns aber dabei bewusst bleiben, dass wir damit nur eine besondere Form der Reaktion des hämatopoetischen Apparats vom morphologischen Standpunkt aus kennzeichnen wollen.

Im übrigen sind die myeloischen Wucherungen bei der aleukämischen Myelose in den meisten Fällen von solcher räumlichen Ausdehnung, dass nur an Leukämie gedacht werden kann. Nur für einige Beobachtungen, besonders bei der akuten Form, kommen die vorhin erwogenen Einwürfe gegen die leukämische Natur des Leidens in Betracht. Es ist eine bekannte Tatsache, dass Tumoren des Knochenmarks metastatischer Natur — die echten multiplen Myelome scheinen es sonderbarerweise in der Regel nicht zu tun — fast regelmässig leukämoide und leukanämoide Blutbilder hervorzurufen pflegen, die sich in keiner Weise von denen unterscheiden, die wir in manchen Fällen von leukämischer und aleukämischer Myelose finden. Bei der Besprechung der Differentialdiagnose der aleukämischen Myelose wird hierauf noch näher einzugehen sein.

Was ich eben ausführlich auseinandergesetzt habe, möchte ich in kurzen Worten dahin zusammenfassen, dass es sich nicht beweisen lässt, dass das pathologisch-histologisch wohl charakterisierte Krankheitsbild der aleukämischen Myelose ätiologisch einheitlicher Natur ist. Trotzdem aber ist die Uebereinstimmung im anatomischen Befunde, in der klinischen Symptomatologie und im Verlauf der hier beschriebenen Fälle doch eine so grosse, dass höchstwahrscheinlich auch eine einheitliche Aetiologie zu vermuten ist. Diejenigen Fälle aber, in welchen es gelingt, eine bekannte Ursache aufzufinden, wie beispielsweise metastatische Tumoren im Knochenmark oder offensichtliche Infektionen, wie in denjenigen



Fällen, welche in Heilung übergegangen sind, muss man aus der Gruppe der aleukämischen Myelose absondern.

Die wesentliche pathologisch-anatomische Grundlage ist also, wie in den vorstehenden Zeilen auseinandergesetzt, die Myelose, zu der in der Mehrzahl der Fälle noch eine gesteigerte Erythropoese hinzukommt. Die übrigen pathologisch-anatomischen Veränderungen makroskopischer und mikroskopischer Natur zeigen allerdings eine ziemliche Mannigfaltigkeit. Als interessant möchte ich zunächst hervorheben, dass in manchen Fällen eine mehr oder weniger ausgesprochene Osteosklerose erwähnt wird, die bekanntlich auch sonst bei Leukämien nicht gar so selten vorkommt, ohne dass man zurzeit imstande wäre, Näheres über ihre Ursache und Bedeutung anzugeben. Die Vergrösserung der Milz und der Leber ist in allen Fällen eine so erhebliche, dass man daraufhin allein ohne weiteres geneigt ist, in erster Linie an einen leukämischen Prozess zu denken. Die Beteiligung der Lymphdrüsen ist eine verschiedene, bisweilen werden einzelne Gruppen als schon makroskopisch vergrössert angegeben, in anderen Fällen ist sogar Atrophie ausdrücklich bemerkt. Mehrfach wurden sie im Zustand myeloider Metaplasie angetroffen, in vielen anderen Fällen dagegen wurde dieselbe vermisst. Eine Hämosiderose der Leber und anderer Organe ist in manchen Fällen deutlich ausgesprochen, in anderen wird sie auf Grund ausdrücklich daraufhin gerichteter Untersuchung vermisst. In einigen Fällen, darunter befinden sich meine eigenen zwei ersten Beobachtungen, wurde eine glatte Atrophie der Magenschleimhaut, ganz wie bei perniziöser Anämie, konstatiert. Dieser interessante Befund scheint zunächst sehr dafür zu sprechen, dass es sich in den betreffenden Fällen vielleicht nur um eine atypisch verlaufende perniziöse Anämie mit besonders hochgradiger myeloischer Metaplasie gehandelt habe. Dem ist aber entgegenzuhalten, dass so gewaltige Milz- und Leberschwellungen und so hochgradige myeloide Metaplasien bei perniziöser Anämie keineswegs vorkommen, dass gerade in meinen beiden Fällen gleichzeitig die bei perniziöser Anämie fast nie fehlende Hämosiderose der Leber gänzlich vermisst wurde, und dass endlich neuerdings von Ellermann auch bei echter myeloider Leukämie Magenschleimhautatrophie beschrieben worden ist, und dass dieser Befund sogar vom letztgenannten Autor mit als Hauptstütze zu einer Hypothese benutzt wird, dass Leukämie und perniziöse Anämie im Grunde genommen wesensgleiche Affektionen seien, eine Annahme, die ich übrigens nicht teile, auf die aber hier nicht weiter eingegangen werden soll. Die übrigen pathologisch-anatomischen Befunde sind für die Auffassung des Krankheitsbildes ohne Belang, und es sei nur hervorgehoben, dass in keinem der sezierten Fälle etwa eine Ursache für die Krankheit gefunden worden ist.

Wenn wir uns nunmehr der Klinik der aleukämischen myeloischen Splenomegalie zuwenden, so ist zunächst hervorzuheben, dass eine chronische





und eine akute Verlaufsform bekannt ist. Bei der chronischen Form kann sich der Verlauf über Jahre erstrecken, bei der akuten beträgt er nur wenige Wochen.

Bei der chronischen Form sind die ersten Symptome gewöhnlich die gleichen, wie sie bei allen schweren Blutkrankheiten einzutreten pflegen. Die Krankheit entwickelt sich langsam unter den Symptomen zunehmender Schwäche und ins Gelbliche spielender Blässe. Die Kranken werden appetitlos, können an leichten nervösen Störungen wie Kopfschmerz, Schwindel und Schlaflosigkeit leiden und haben oft noch eine ganze Reihe anderer wenig charakteristischer Symptome. Viele Kranke bekommen sehr bald Beschwerden im Leibe und klagen über ein Druckgefühl in der Milzgegend, einige bemerken direkt, dass hier eine geschwulstartige Anschwellung entstanden ist. Bei der Untersuchung der Kranken fällt in erster Linie die gelbliche Blässe auf, die nur sehr selten fehlt, die grosse körperliche und geistige Hinfälligkeit, der beträchtliche, in erster Linie an Leukämie erinnernde Milztumor und die geschwollene, bisweilen bis zum Nabel reichende Leber. Sehr häufig ist Druckschmerzhaftigkeit der Knochen, besonders des Sternums. Von seiten der Lungen pflegen keine Störungen zu bestehen, am Herzen wird oft Verbreiterung konstatiert und es werden Herzgeräusche gehört. Der Puls pflegt der Anämie entsprechend beschleunigt zu sein. Von seiten der Verdauungsorgane bestehen gewöhnlich nur unbedeutende, wenig charakteristische Symptome. Störungen von seiten des Nervensystems habe ich, abgesehen von den subjektiven Beschwerden, betreffend Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel usw., und einer gewissen Beeinträchtigung der Stimmung und Intelligenz, nirgends erwähnt gefunden. Im Urin sind bisher noch keine krankhaften Bestandteile gefunden worden, insbesondere finde ich nirgends eine pathologische Urobilinausscheidung erwähnt. Das Verhalten der Temperatur schwankt; es ist in einigen Fällen normal, in anderen Beobachtungen wird von einem unregelmässigen, wenig charakteristischen Fieber berichtet. Wiederholt sind mehr oder weniger schwere Zeichen einer hämorrhagischen Diathese beobachtet worden. Die meisten dieser Fälle wird man zunächst für Leukämien halten, bis die Blutuntersuchung das überraschende Resultat ergibt, dass nicht nur keine Erhöhung, sondern eine Erniedrigung der Leukozytenzahl oder eine normale Leukozytenzahl vorhanden ist. Das Mischungsverhältnis der Leukozyten charakterisiert sich nun in der Mehrzahl der Fälle durch einen mehr oder weniger ausgesprochen hohen Gehalt an Myelozyten. Auch abnorm hohe Zahlen für grosse Lymphozyten und Myeloblasten sind beschrieben worden. Es scheint aber auch, wie mein erster und dritter Fall beweist, dass ein annähernd normales Mischungsverhältnis der Leukozyten wenigstens zeitweise während des Verlaufs vorhanden sein kann, dass Myelozyten entweder während des ganzen Verlaufs fehlen können oder aber nur hin und wieder auftreten. Die Zahl der roten Blut-



körperchen ist bis auf den Fall von Zypkin und meinen an dritter Stelle beschriebenen erheblich vermindert. Der Färbeindex ist in manchen Fällen deutlich erhöht, in anderen erniedrigt. In denjenigen Fällen, in welchen eine schwerere Anämie besteht, findet man oft einen ganz ungewöhnlich hohen Gehalt des Blutes an Normoblasten und bisweilen auch Megaloblasten, von denen erstere durch ihre zahlreichen Kernsprossungen auffallen. Daneben kann Polychromasie, Megalozytose mehr oder weniger ausgesprochenen Grades und Poikilozytose vorhanden sein. Doch ist die Megalozytose nie so ausgesprochen, wie bei der perniziösen Anämie.

In den wenigen bisher mitgeteilten Fällen von akuter aleukämischer Myelose wird ein Krankheitsbild beschrieben, das in seinen Symptomen dem der akuten Leukämie in hohem Masse gleicht, im wesentlichen also wie eine akute Infektionskrankheit verläuft. Die Schwellungen der Milz und Leber können recht beträchtliche werden, und auch Lymphdrüsenschwellung wird beobachtet. Das Blutbild gleicht dem der chronischen Form; in einem Falle (Zypkin) fehlte aber die anämische Komponente des Blutbildes und im Fall Mager und Sternberg wurden während des Lebens Myelozyten vermisst.

Die hier von mir gegebene Darstellung der pathologischen Anatomie und Symptomatologie der aleukämischen Myelose ist zusammengestellt auf Grund der relativ wenig zahlreichen, bisher in der Literatur vorliegenden Beobachtungen, die keineswegs alle so exakt mitgeteilt sind, wie man es wünschen möchte. Wenn auch in Zukunft weitere genaue Untersuchungen ähnlicher Fälle noch manches Neue und Interessante nach dieser Richtung hin zu Tage fördern werden, so kann man doch schon jetzt sagen, dass im grossen und ganzen, wie von vornherein zu erwarten ist, Pathologie und Klinik der aleukämischen myeloischen Splenomegalie fast in allen Stücken bis auf das Fehlen der Leukozytenvermehrung und der fehlenden oder nur gering ausgesprochenen qualitativen Veränderung ihres Mischungsverhältnisses, mit der leukämischen Myelose übereinstimmen.

Wir haben es also hier zweifellos mit einem sehr charakteristischen pathologisch-histologischen Befund zu tun, der bei dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens nicht gut anders als auf leukämischer Grundlage beruhend gedeutet werden kann. Trotzdem kann nicht geleugnet werden, dass er sich durch das eigentümliche Verhalten des Knochenmarks in auffälliger Weise von dem Befund bei gewöhnlichen myeloiden Leukämien unterscheidet. Für die gewöhnliche myeloide Leukämie ist charakteristisch die sogenannte pyoide Beschaffenheit des Markes, die dadurch hervorgerufen wird, dass vorwiegend die granulierten Elemente proliferiert sind, und dass dadurch die Neubildung erythroblastischen Gewebes in hohem Masse gehemmt wird. Ich glaube zuerst darauf aufmerksam gemacht zu haben, dass man vielfach in solchen Fällen in der Milz eine viel reichere Entwicklung erythroblastischen Gewebes findet,



als im Knochenmark, und dass es dadurch zu erklären ist, dass der Organismus in solchen Fällen nicht ganz an roten Blutkörperchen verarmt. Im übrigen möchte ich aber darauf hinweisen, dass in vielen Fällen myeloider Leukämie diese pyoide Beschaffenheit des Knochenmarks nur stellenweise ausgeprägt ist oder auch ganz fehlt, und dass das Knochenmark rot aussieht, wie bei gewöhnlichen Anämien. Aus welchem Grunde bei der hier beschriebenen Form der aleukämischen Myelose die himbeergeleerote Färbung des Knochenmarks und die besonders reichliche Erythroblastenbildung in so hohem Masse überwiegt und dem Blutbild durch reichliche Ausschwemmungen kernhaltiger Elemente ihr charakteristischstes Gepräge gibt, ist vor der Hand nicht zu erklären. Es muss aber in diesem Zusammenhang nochmals darauf hingewiesen werden, und alle diese Vorgänge werden dadurch unserem Verständnis nähergerückt, dass wir einmal bei den sogenannten Leukanämien ganz dasselbe finden. Auch hier haben wir ein himbeergeleerotes, an kernhaltigen Elementen reifer und unreifer Natur besonders reiches Knochenmark, auch bei dieser Abart der Leukämien, finden wir im Blute neben einer besonders schweren Ausprägung der Anämie besonders zahlreiche Normo- und Megaloblasten. Zweitens sei wiederum daran erinnert, dass wir ja auch 2 Fälle aleukämischer Myelose ohne besonders hervorstechende anämische Symptome kennen gelernt haben.

Ueberblickt man das gesamte jetzt vorliegende zahlreiche Tatsachenmaterial und sichtet kritisch die reiche Kasuistik der in der Literatur niedergelegten typischen und atypischen leukämischen, leukämoiden und leukanämischen Krankheitsbilder, so drängt sich uns die enge histologische Wesensverwandtschaft, ja man kann wohl sagen, die Identität aller dieser Affektionen mit grosser Deutlichkeit auf. Der hämatopoetische Apparat ist ein ausserordentlich labiles, auf Reize mannigfachster Art in verschiedener Weise reagierendes Gewebe. Man muss vor allem im Auge behalten, dass fast jede Schädlichkeit, welche den Erythroblastenapparat trifft, in mehr oder weniger starker Weise auch den Leukoblastenapparat alteriert, und dass somit die mannigfachsten Reaktionsformen des Blutbildungsapparates zustande kommen müssen. Es gibt kein starres Schema, nach welchem biologische Reize vom Organismus beantwortet werden. Auch auf das leukämische Virus reagiert der Körper augenscheinlich nicht immer in typischer Weise. Auch gibt es wahrscheinlich, wie es für viele andere Krankheitserreger der Fall ist, ich erinnere nur an die Tuberkulose, verschiedene Abarten desselben. Von der typischen Form der myeloiden Leukämie, wie sie zuerst in klassischer Weise bis in ihre feinsten histologischen Details von Ehrlich beschrieben wurde, bis zu der aleukämischen Myelose, wie ich sie hier geschildert habe, führt eine ununterbrochene Kette von Uebergängen. Einleitend habe ich ja die verschiedenen klinischen und histologischen Bilder schon geschildert, unter denen dasjenige Krankheitsbild, das wir

jetzt histologisch-deskriptiv als Myelose bezeichnen, verlaufen kann. Wir haben die Ehrlichsche Form der myeloiden Leukämie, deren Blutbild durch das Verhalten der eosinophilen und Mastzellen neben der Myelozytose charakterisiert ist. Wir haben dann die Myelozytenleukämie, bei welcher neben der Gesamtvermehrung nur eine Myelozytose besteht, wir haben immer zahlreicher bekannt werdende Fälle, die dadurch noch weiter von der klassischen Form abrücken, dass nur eine unwesentliche Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl besteht, und wir haben schliesslich die hier geschilderte aleukämische Myelose mit normalen und subnormalen Leukozytenzahlen, mit relativer Myelozytose oder zeitweise sogar gänzlichem Fehlen dieser Zellform. Das Gemeinsame aller dieser Fälle aber ist die nie fehlende Myelose der gewaltig geschwollenen Milz und der vergrösserten Leber. Die Zahl der bisher bekannt gewordenen Fälle sicherer aleukämischer Myelose ist noch so gering, dass zweifellos eine weitere Kasuistik das noch wenig bekannte und dunkle Krankheitsbild immer mehr klären, und die Kenntnis ihrer Beziehungen zu den anderen Formen der Myelose immer mehr erweitern wird.

Die Festlegung des Begriffes der aleukämischen Myelose und ihre Einreihung in die übrigen bisher bekannten Formen der myeloiden Leukämie ist insofern von ganz besonderer Bedeutung, als nunmehr ein völliger Parallelismus zwischen Lymphadenose und Myelose bewiesen ist. Dass es leukämische, subleukämische und aleukämische Lymphadenosen gibt, ist jetzt eine unbestritten feststehende Tatsache, die von niemand bestritten wird. Die Existenz eines der aleukämischen Lymphadenose entsprechenden parallelen Symptomenkomplexes, einer aleukämischen Myelose als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates war bisher noch bestritten und nur theoretisch postuliert worden. Ich glaube in dieser Arbeit die wirkliche Existenz dieses wohlumgrenzten Krankheitsbildes durch klinische und histologische Untersuchungen erwiesen zu haben. Es gibt zweifellos ausser streng lokalisiert bleibenden Myelosen, wie der bekannte Fall Aschoff, und der nur im Skelettsystem verbreiteten herdförmigen Myelozytome auch eine universelle aleukämische Myelose.

Es muss der Zukunft vorbehalten bleiben, die Lehre von der aleukämischen Myelose weiter auszubauen. Eine endgiltige Klärung der ganzen Frage dürfte aber erst dann erreicht werden, wenn wir in die Aetiologie der leukämischen Erkrankungen einen tieferen Einblick gewonnen haben. Vor der Hand arbeiten wir immer nur mit histologischen Begriffen und wo gleichartige histologische Veränderungen vorliegen, schliessen wir auf gleichartige Krankheitsbilder. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass verschiedene Krankheitsursachen die gleichen histologischen Veränderungen hervorrufen. Die Blut- und Organveränderungen der Biermerschen perniziösen Anämie sind von denen der Botriozephalusanämie nicht zu unterscheiden, und doch liegen hier zweifellos ganz ver-



schiedene Ursachen vor. Die verschiedensten Gifte, wie Pyrodin, Kali chloricum, Toluylendiamin, rufen gleichfalls identische Blut- und Organveränderungen vor. Ebenso könnten möglicherweise auch Noxen der verschiedensten Art Veränderungen des hämatopoetischen Apparates erzeugen, die wir auf Grund unserer histologischen Nomenklatur als leukämische ansehen.

Ich halte es also danach nicht für ausgeschlossen, dass den verschiedenen Formen der Leukämie insbesondere auch denen der Myelose ganz verschiedene Krankheitsursachen zugrunde liegen. Aber so lange wir die Aetiologie nicht kennen, sind wir auch nicht imstande, eine ätiologische Einteilung dieser Krankheitsbilder vorzunehmen, sondern müssen uns mit einer histologischen begnügen.

Es ist klar, dass das hier beschriebene Krankheitsbild differentialdiagnostisch grosse Schwierigkeiten machen kann. Von der gewöhnlichen myeloiden Leukämie ist es ohne weiteres durch das Fehlen der Leukozytenvermehrung zu unterscheiden. Auch die Abgrenzung von den atypischen Myelozytenleukämien mit nur geringer Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl wird im allgemeinen leicht sein, wenn es auch schwer ist, eine Grenze zu ziehen dort, wo die Gesamtleukozytenzahl zwischen 10000 und 15000 schwankt. Zweifellos sind gerade derartige Fälle als Uebergänge anzusehen und die besten Beweise dafür, dass unser Krankheitsbild im Grunde genommen ein leukämisches ist. Eine scharfe Grenze zwischen subleukämischen und aleukämischen Myelosen wird sich allerdings nicht ziehen lassen.

Vor einer Verwechselung mit der perniziösen Anämie schützt in erster Linie der grosse Milztumor. Im Blutbild spricht die wenig ausgesprochene oder fehlende Hyperchromie und eventuell eine andauernde Myelozytose dagegen. Auch der wenig progrediente Verlauf der chronischen Fälle ist gegen perniziöse Anämie zu verwerten. Bei den sogenannten idiopathischen Milztumoren, einem im übrigen höchst zweifelhaften Krankheitsbild, dessen Existenzberechtigung sehr in Frage steht, finden wir keine Blutveränderungen nennenswerter Art, keine Kachexie, überhaupt keine Krankheitserscheinungen. Die verschiedenen Formen der tropischen Splenomegalien lassen sich schon anamnestisch abgrenzen bzw. ausschliessen. In diesen Fällen würde auch die Blutuntersuchung oder die Milzpunktion die Existenz von Parasiten nachweisen.

Bei Leberzirrhosen kann zwar der Milztumor gelegentlich erhebliche Grössen erreichen. Der Nachweis der Leberschrumpfung aber wird diagnostisch auf den richtigen Weg leiten. Bei der hypertrophischen Leberzirrhose besteht Ikterus, die Anämie ist keine so hochgradige.

Am schwierigsten und praktisch am wichtigsten ist die Abgrenzung von der Bantischen Krankheit. Gerade diese Affektion ist wiederholt, sogar bei den länger bekannten subleukämischen Myelosen, fälschlich diagnostiziert worden (Hirschfeld, Nauwerck und Moritz, Rychelik)

und hat zu einer Exstirpation der Milz veranlasst, die den Tod zur Folge hatte. Sowohl im klinischen Bilde wie bei oberflächlicher Betrachtung auch im Blutbefunde, lässt manches bei der aleukämischen Myelose an Banti denken. Die zunehmende Kachexie, die Anämie, die Leukopenie sprechen in diesem Sinne. Gewöhnlich aber erreicht doch bei der Bantischen Krankheit das Blutbild nicht so schwere anämische Veränderungen. Weder Normoblasten und Megaloblasten noch Myelozyten sind in den bisher bekannt gewordenen sicheren Fällen von Banti beschrieben worden. Immerhin ist es a priori durchaus möglich, dass auch mal bei einer Bantischen Krankheit der Blutbildungsapparat ähnlich reagiert wie bei der aleukämischen Myelose. Als wichtigstes differentialdiagnostisches Kriterium kommt deshalb die Milzpunktion in Frage, die von G. Klemperer und mir zum ersten Male in diesen Fällen zu differentialdiagnostischen Zwecken ausgeführt worden ist. Sie ergibt bei der aleukämischen Myelose eine myeloide Umwandlung, während bei der Bantischen Milz diese Veränderung zweifellos nicht vorkommt.

Die Milzpunktion ist differentialdiagnostisch auch gegenüber primären Tumoren der Milz, Sarkomen usw., sowie gegenüber der Milztuberkulose eventuell zu verwerten, und kann auch bei den tropischen Splenomegalien gute Dienste leisten. Sie kann ferner zur Abgrenzung gegenüber den aleukämischen Lymphadenosen dienen.

Milzabszesse dokumentieren sich meist durch Fieber und hohe Leukozytenzahlen, Polyzythämie mit Milztumor ist ohne weiteres durch den Blutbefund auszuschliessen. Fälle von familiärer Splenomegalie ohne und mit hämolytischem Ikterus sind durch die Anamnese und eventuell wie überhaupt alle anderen in Frage kommenden Affektionen durch das Ergebnis der Milzpunktion auszuschliessen.

Es sei hervorgehoben, dass eine Milzpunktion vorsichtig, mit möglichst dünnen Kanülen ausgeführt, mit denen man nicht zu tief stechen soll, als ungefährlicher Eingriff bezeichnet werden muss. Natürlich müssen die Patienten eine Weile danach ruhig liegen. Auf keinen Fall darf man den Eingriff etwa ambulant machen. In Fällen, wo eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese besteht, oder wo man auf Grund einer Blutgerinnungsbestimmung, die man zweckmässigerweise in allen Fällen vorausgehen lassen sollte, eine starke Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes festgestellt hat, soll man von einer Punktion absehen, oder sie bei eröffneter Bauchhöhle machen, wo ja eine Blutstillung keine Schwierigkeiten macht. Im allgemeinen aber wird man natürlich in solchen Fällen von vornherein auf einen chirurgischen Eingriff verzichten.

Zu denjenigen Erkrankungen, mit denen unter Umständen die hier beschriebene Form der aleukämischen Myelose verwechselt werden könnte, gehören auch die metastatischen Tumoren des Skelettsystems. Allerdings dürfte das für die Mehrzahl dieser Fälle nicht zutreffen, denn abgesehen davon, dass in den meisten Fällen ein Primärtumor nachzuweisen sein

wird, oder dass sich die Metastasen durch äusserlich sicht- und fühlbare Auftreibungen und heftige Schmerzen, sowie durch Spontanfrakturen bemerkbar machen werden, dass in den meisten Fällen kein Milztumor nachweisbar sein wird, ist ja der Blutbefund bei metastatischen Tumoren des Knochenmarkes vielfach ein ganz anderer. Besteht doch eine bisweilen sehr hohe Grade erreichende Leukozytose, wodurch trotz der gleichzeitig vorhandenen Myelozytose und Erythroblastose die Differentialdiagnose leicht zu stellen sein wird. Es gibt aber auch Fälle in der Literatur, von Kurpjuweit, Schleip und Rotky[1]) beschrieben, die beweisen, dass gelegentlich auch bei universeller Metastasierung eines Tumors im Knochenmark eine Leukozytose fehlen kann, während eine sehr schwere Anämie mit Myelozytose und hochgradiger Erythroblastose vorhanden ist. So bestand in dem von Rotky beschriebenen Falle ein erst bei der Sektion konstatiertes Mammakarzinom mit Knochenmetastasen. Drei Monate lang wurden Erythrozytenzahlen von 790000, 10300000, 840000 und 750000 festgestellt. Die Leukozytenzahl betrug anfänglich 16 000, später 9 600. Mikroskopisch sah man Mikrozyten, Makrozyten, Normoblasten und Megaloblasten. Von den Leukozyten waren 43,3 pCt. polynukleäre Neutrophile, 6,7 pCt. Eosinophile und 56 pCt. grosse Lymphozyten. Wenn man bedenkt, dass einmal ein Primärtumor sich der Diagnose entziehen kann, dass sich ferner universelle Knochenmarksmetastasen manchmal jahrelang nach Entfernung eines Primärtumors erst entwickeln, und dass endlich, wie namentlich ein von Frese und ein von Kast beschriebener Fall beweisen, auch eine hochgradige myeloide Metaplasie der geschwollenen Milz bei Knochenmarksmetastasen vorkommen kann, so muss zugegeben werden, dass gelegentlich mal ein solcher Fall trotz Milzpunktion Veranlassung zu einer Fehldiagnose geben könnte. Die Wahrscheinlichkeit scheint eine geringe zu sein, und doch habe ich selbst Gelegenheit gehabt, anfänglich eine solche Fehldiagnose in einem sehr bemerkenswerten Fall zu stellen, den ich jetzt mitteilen will, obwohl die Beobachtung noch nicht abgeschlossen ist und infolgedessen die pathologisch-anatomische Bestätigung meiner Diagnose fehlt.

Frau E. R., 41 Jahre alt, Witwe, wurde zum erstenmal am 31. 3. 1912 in das Krankenhaus Moabit aufgenommen. Sie machte folgende Angaben: Ihr Vater sei an einer unbekannten Krankheit, ihre Mutter an Leberkrebs gestorben. Als Kind hatte Pat. Masern, 1893 eine Otitis media. 1905 wurde der Pat. die linke Mamma wegen Krebs amputiert. Die jetzige Krankheit begann vor ca. 9 Wochen mit Schmerzen in den Hüftgelenken und in der Magengegend. Häufig hat sie Gefühl von Uebelkeit und Vollsein.

1) Rotky, Ueber einen Fall von Knochenkarzinom, der unter den Erscheinungen der perniziösen Anämie verlief. Prager med. Wochenschr. 1906. Nr. 3. — Frese, Ueber schwere Anämie bei metastatischer Knochenkarzinose. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 68. — Kurpjuweit, Zur Diagnose von Knochenmarkmetastase bei malignen Tumoren aus dem Blutbefund. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 77. — H. Hirschfeld, Ueber Blutbefunde bei Knochenmarktumoren. Fortschr. d. Med. Bd. 19.



Befund: Pat. ist eine grazil gebaute, blasse und magere Frau. An der Vorderseite des Brustkastens links ist die von der Mammaamputation herrührende Narbe sichtbar. Von seiten der Lungen bestehen keine krankhaften Veränderungen. Ueber allen Herzostien hört man ein systolisches Geräusch, besonders deutlich über der Pulmonalis. An der Herzspitze ist der zweite Ton paukend. Im linken Hypochondrium fühlt man einen, offenbar der Milz angehörigen Tumor, der auf Druck etwas empfindlich ist. Die Untersuchung des Magensaftes ergab Fehlen von Milchsäure und Blut, eine Gesamtazidität von 66 und einen Wert von 38 für freie Salzsäure. Von seiten des Nervensystems und des Urins bestehen keine krankhaften Veränderungen. Wassermannsche Reaktion negativ.

Der Blutbefund war folgender: Hämoglobin 45 pCt., rote Blutkörperchen: 3000000, weisse Blutkörperchen: 9000. Da in den gefärbten Blutpräparaten ziemlich zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen, sowie einige Myelozyten gefunden wurden, tauchte der Verdacht auf, dass hier vielleicht eine aleukämische Myelose vorläge. Deswegen wurde eine Punktion des Milztumors vorgenommen, und die mikroskopische Untersuchung der so gewonnenen Präparate ergab einen überraschend hohen Grad von myeloider Umwandlung, so dass an der Diagnose einer aleukämischen Myelose nicht mehr gezweifelt wurde. Die Pat. wurde mit Arsen behandelt, und schliesslich trat im Laufe von mehreren Wochen eine solche Besserung ein, dass sie am 16. 6. entlassen werden konnte. Das Verhalten des Blutes während dieser Zeit geht aus folgender Tabelle hervor:

Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten pCt.	Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.
29. 3.	45	3 000 000	9000	40,5	3,0	5	42,5	9
16. 4.	40	3 200 000	5000	—	—	—	—	—
3. 6.	—	—	—	30,5	2,7	5,5	51,3	9,7
16. 6.	—	—	—	39,7	—	3,4	44,8	12,1
1. 7.	55	2 570 000	4800	35,9	4	6,5	50,4	3,2
22. 9.	45	1 660 000	3100	41,5	2,1	4,3	47,6	4,5

Ausserdem fand man starke Poikilozytose, Polychromasie und ziemlich viel Normoblasten.

Nach der Entlassung habe ich die Patientin weiter beobachtet. Es trat dann sehr bald eine Zunahme ihrer Schwäche ein und sie klagte über Schmerzen fast in allen Körperteilen. Sie wurde deshalb am 15. 8. 1912 wiederum in Moabit aufgenommen. Der Befund war im wesentlichen derselbe, wie er bereits oben geschildert ist, nur war jetzt auch eine Lebervergrösserung deutlich festzustellen. Da der Blutbefund unverändert war, wurde immer noch die Diagnose „aleukämische Myelose" aufrecht erhalten. Da trat eines Tages ein Ereignis ein, das dazu zwang, den vorliegenden Symptomenkomplex ganz anders zu beurteilen. Als sich die Patientin eines Nachts mit einem heftigen Ruck von der linken auf die rechte Seite herumwarf, fühlte sie plötzlich einen heftigen Schmerz und ein knackendes Geräusch am rechten Schlüsselbein. Am andern Morgen wurde hier eine Fraktur festgestellt. Als von der Patientin nun zur genaueren Feststellung des Bruches eine Röntgenphotographie angefertigt wurde, ergab sich sowohl in der Klavikula als in allen anderen Knochen des Körpers eine herdweise Aufhellung einzelner Partien, die nach den Angaben des Herrn Dr. Max Cohn für multiple Tumoren des Skelettsystems charakteristisch war.

Jetzt musste natürlich die Diagnose „aleukämische Myelose" fallen gelassen werden. Es handelt sich hier um eins jener recht seltenen Spätrezidive eines ope-



rierten Karzinoms im Skelettsystem, das in diesem Falle etwa 6 Jahre nach der Radikaloperation aufgetreten ist, ohne dass an der Operationsnarbe oder sonstigen Organen des Körpers irgend welche Tumoren nachweisbar wären. Die Patientin lebt noch, und es ist somit vorläufig noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob die multiplen Tumoren des jetzt übrigens sehr stark druck- und klopfemfindlichen Skelettsystems wirklich Spätmetastasen des vor 7 Jahren exstirpierten Mammakarzinoms sind. Jedenfalls ist es aber sehr unwahrscheinlich, dass hier eine andere Form von Tumorbildung vorliegt[1]).

Dieser Fall lehrt, wie vorsichtig man mit der Diagnose „aleukämische Myelose" auch bei positivem Ergebnis der Milzpunktion sein muss. Bei einer Sachlage, wie sie hier vorliegt, wo ein Karzinom vor Jahren operiert worden und eine grosse Narbe vorhanden ist, würde man allenfalls an eine solche metastatische Tumorbildung denken. In Fällen aber, wo der Primärtumor sich durch seinen Sitz der Diagnose entzieht, steht man vor grossen Schwierigkeiten. Eine Röntgenaufnahme des Skeletts erscheint daher in jedem Fall von anscheinender aleukämischer Myelose, bevor man die endgültige Diagnose stellt, von grosser differentialdiagnostischer Bedeutung.

Es sei schliesslich noch bemerkt, dass auch eine Tumorbildung in der Milz, wie ein bisher allerdings einzig dastehender Fall Türks[2]) beweist, klinisch ein ganz ähnliches Bild machen kann, wie eine aleukämische Splenomegalie. Türks Patient, ein 56jähriger Mann, hatte einen sehr starken Milztumor, eine deutliche Lebervergrösserung, einige geschwollene Drüsen in der linken Oberschlüsselbeingrube und folgenden Blutbefund: Hämoglobin 30 pCt., Erythrozyten 2660000, Leukozyten 7300; davon waren polymorphkernige Neutrophile 76,75 pCt., Myelozyten 2,9 pCt., Uebergangszellen 7,6 pCt., Eosinophile 0,58 pCt., Mastzellen 0,05 pCt., Lymphozyten 6,35 pCt. und grosse Mononukleäre 5,5 pCt. An einem anderen Tage war der Blutbefund ein ähnlicher. Die Obduktion ergab in diesem Falle das Bestehen einer Lymphosarkomatose der Milz, der retroperitonealen Drüsen, der hinteren Mediastinaldrüsen, einer rechtsseitigen Bronchialdrüse und einiger anderer Drüsen. In dem roten Knochenmark fanden sich keine Metastasen. Auch in solchen Fällen würde differentialdiagnostisch eine Milzpunktion von Wichtigkeit sein.

Ueber die Therapie der aleukämischen Myelose ist naturgemäss wenig zu sagen. Sie gehört eben in die grosse Gruppe der leukämischen Erkrankungen, bei denen bei dem jetzigen Stande unserer Hilfsmittel und Kenntnis eine Heilung ausgeschlossen ist.

Kontraindiziert ist auf jeden Fall eine Exstirpation der Milz, der, wie bei allen leukämischen Erkrankungen, fast immer und meist sehr schnell aus unbekannten Gründen der Tod zu folgen scheint.

---

1) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen ist der Kranke gestorben. Die von Herrn Prof. Benda ausgeführte Sektion ergab eine universelle Karzinose des Skeletts.

2) Türk, Pseudoleukämie und Sarkomatose. Wiener klin. Wochenschr. 5. 10. 1899.



Eine Arsenkur kann natürlich unter Umständen nützlich sein, wenn sie auch weiter nichts erreicht, als eine geringe Kräftigung der Gesamtkonstitution und eine vorübergehende Besserung der Anämie. Wie steht es aber mit den uns zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln, die Milz zu verkleinern, insbesondere mit der Anwendung der Röntgenstrahlen? Theoretisch könnte man zunächst Bedenken haben, bei einer Krankheit Röntgenstrahlen anzuwenden, die mit einer Leukopenie einhergeht. Der Organismus braucht die Leukozyten notwendig, und sie bei dem Vorhandensein einer Leukopenie durch Röntgenstrahlen noch weiter reduzieren zu wollen, muss als eine sehr unzweckmässige Massnahme erscheinen. Trotzdem hat in einem meiner Fälle eine mehrwöchige Röntgenbestrahlung der Milz einen sehr guten Erfolg gehabt. Die der Patientin sehr grosse Beschwerden machende Milz ging zurück, das Allgemeinbefinden hob sich und die Leukopenie wurde nicht stärker. Auf Grund dieser einen Erfahrung darf man natürlich noch keine endgültigen Schlüsse ziehen, doch dürfte eine vorsichtige Röntgenbehandlung in solchen Fällen durchaus zu versuchen sein. Desgleichen erscheint mir ein sehr vorsichtiger Versuch mit dem ja ähnlich wie die Röntgenstrahlen wirkenden Thorium X nicht kontraindiziert zu sein.

Die beiden ersten von mir beschriebenen Fälle aleukämischer Myelose weisen in den Blutbildungsorganen im wesentlichen die gleiche Struktur dar, wie wir sie bei der gewöhnlichen gemischtzelligen Leukämie finden, nur fehlt die Vermehrung der eosinophilen und Mastzellen. In dem dritten von mir beschriebenen Falle dagegen besteht auch zweifellos eine Vermehrung der eosinophilen Elemente in den myeloischen Neubildungen, ebenso in einigen anderen Fällen der Literatur. Es ist auch möglich, dass es Fälle gibt, die sich durch gleichzeitige Vermehrung der Mastzellen in noch ausgesprochenerem Masse als aleukämische Parallelerkrankung der gewöhnlichen myeloiden Leukämie dokumentieren. Es ist fernerhin theoretisch wohl denkbar, dass die schwere begleitende Anämie keineswegs in allen derartigen Fällen vorhanden zu sein braucht, schien sie doch in meinem dritten, klinisch allerdings nicht von mir selbst beobachteten Falle nur in geringem Masse ausgesprochen zu sein und fehlte sie doch auch bei Zypkin.

Welche Varietäten bezüglich der feineren zellulären Zusammensetzung bei der aleukämischen Myelose vorkommen können, kann nur eine weitere genau durchgearbeitete Kasuistik lehren. Wenn wir nun an die einleitend geschilderte Mannigfaltigkeit der verschiedenen Formen der myeloiden Leukämie denken, so muss sich jetzt die Frage erheben, ob nicht auch die Myeloblastenleukämie eine aleukämische Doppelgängerin hat. Ich glaube diese Frage bejahen zu müssen, und bin geneigt, alle diejenigen Fälle, welche in der Literatur als sogenannte medulläre Pseudoleukämien publiziert worden sind, hierherzurechnen. In allen diesen Beobachtungen lag klinisch eine mehr oder weniger schwere Anämie vor,



während man bei der Sektion das Knochenmark von einer starken Lymphozytenwucherung durchsetzt sah. Die Milz und die Lymphdrüsen zeigten in diesen Fällen keine oder nur unbedeutende Wucherungserscheinungen. Leider ist aus den betreffenden Publikationen nicht mehr zu ersehen, ob in Milz und Lymphdrüsen Follikelschwund oder Follikelhyperplasie vorlag. An sich ist es wahrscheinlicher, wenn es auch noch für die Zukunft exakt zu beweisen bleibt, dass bei einer diffusen Infiltration des Knochenmarkes mit lymphozytenartigen Elementen ohne oder mit nur geringer Beteiligung der lymphatischen Organe nicht echte Lymphozyten, sondern die ihnen so ähnlichen Myeloblasten gewuchert sind.

Zu diesen Fällen rechne ich die Beobachtungen von Runeberg, Baumgarten, Senator, Rubinstein u. a.

Wenn sich in diesen bisher zitierten Fällen nicht mehr feststellen lässt, ob eine myeloide oder lymphatische Aleukämie vorgelegen hat, so kann ich in dem nunmehr mitzuteilenden selbst beobachteten Fall mit ziemlicher Bestimmtheit behaupten, dass eine Myeloblastenwucherung dem anämischen Symptomenkomplex zugrunde gelegen hat. Ein 38jähriger Mann war unter allmählich zunehmender Schwäche und Blässe erkrankt und wurde immer elender. Eine von mir auf Veranlassung seines Arztes vorgenommene Blutuntersuchung ergab das typische Bild der perniziösen Anämie: 40 pCt. Hämoglobin, 1 500 000 Rote und etwa 2000 Weisse. Auffällig, und mit der Diagnose perniziöse Anämie nicht recht in Einklang zu bringen, war ein grosses Geschwür an der Zunge. Die Anämie nahm zu und der Hämoglobingehalt betrug schliesslich nur noch 10 pCt., die Zahl der Roten 570 000. Es wurde eine Bluttransfusion gemacht. Zwei Tage nach der Transfusion ergab eine Blutuntersuchung 25 pCt. Hämoglobin, 1 125 000 Rote und auffälligerweise 26 000 Leukozyten. Die Untersuchung gefärbter Präparate ergab, dass auffällig viel grosse Lymphozyten vorhanden waren. Eine prozentuale Auszählung ergab: 12 pCt. polymorphkernige neutrophile Leukozyten, 27 pCt. kleine Lymphozyten, 46 pCt. grosse Lymphozyten und 15 pCt. grosse Mononukleäre. Die von mir vorgenommene Sektion, bei der nur Leber, Milz, Drüsen und einige Rippen herausgenommen werden konnten, ergab weder- Drüsen noch Milzschwellung. Das Rippenmark war nicht rot, sondern gelblich weiss und bestand fast ganz aus grossen Lymphozyten. Die Veränderungen in Milz und Lymphdrüsen waren schwer zu beurteilen, und es liess sich nicht mit Sicherheit sagen, ob eine myeloide Metaplasie vorlag, obwohl ziemlich zahlreiche granulierte Elemente vorhanden waren. Die diffus von lymphozytären Elementen infiltrierte Leber enthielt aber doch ziemlich reichlich neutrophile und eosinophile Myelozyten, so dass ich geneigt bin, die in diesem Falle vorliegende Wucherung als eine leukämische Myeloblastenwucherung anzusehen. Der Prozess ist vorwiegend medullär lokalisiert geblieben und hat wohl in erster Linie auf rein mechanischem Wege die Erythroblastenproduktion gehemmt und somit das Blutbild



einer Biermerschen Anämie hervorgerufen. Dass daneben aber auch ein starker Blutkörperchenzerfall stattgefunden hat, bewies die starke Siderose der Leber.

Wir haben also hier offenbar eine aleukämische myeloblastische Myelose vor uns gehabt, die erst kurz vor dem Tode im Anschluss an eine Bluttransfusion, aber wahrscheinlich ohne ursächlichen Zusammenhang damit, in eine richtige Myeloblastenleukämie übergegangen ist.

Weitere Untersuchungen müssen lehren, ob in der Tat derartige Fälle unter dem Bilde einfacher oder hyperchromer Anämien verlaufender medullärer Aleukämien häufiger myeloblastischer Natur sind, als bisher angenommen wurde.

Es gibt tatsächlich in der Literatur noch einen in diese Gruppe gehörigen Fall, der auch dadurch besonders interessant ist, dass hier die myeloblastischen Wucherungen lokal aggressives Wachstum zeigten, nämlich ein von Wetter[1]) beschriebenes aleukämisches myeloblastisches Chlorom. In diesem Fall war der Blutbefund folgender: Hämoglobin 71 pCt., Erythrozyten 3 150 000 bis 1 780 000, Leukozyten 5000 bis 1800 bis 8500. Polymorphkernige Neutrophile 2,5 pCt., Eosinophile 1,25 pCt., grosse und kleine Lymphozyten (Myeloblasten) 92 pCt.

Auch eine von Herz[2]) als akute myeloide Leukämie beschriebene Beobachtung gehört hierher. Der akut fieberhaft erkrankte und schnell somnolent gewordene Patient, dessen Milz drei Finger über den linken Rippenbogen herunterreichte, hatte 20 pCt. Hämoglobin, 850 000 Erythrozyten und nur 880 Leukozyten. Unter letzteren waren fast sämtliche Zellen kleine Lymphozyten. Bei der Sektion fand man im Knochenmark neben sehr zahlreichen Riesenzellen überwiegend grosse einkernige Elemente mit breitem basophilen ungranulierten Protoplasma. Die gleichen Zellen fanden sich in der Milzpulpa und in den Marksträngen der Lymphdrüsen. Es hatte sich hier offenbar um eine akute aleukämische Mikromyeloblastenleukämie gehandelt.

Anmerkung bei der Korrektur: Nach Fertigstellung dieser Arbeit sind auch von anderer Seite einige Fälle von chronischer aleukämischer Myelose, allerdings ohne Sektionsbefund, mitgeteilt worden. F. Kraus demonstrierte einen solchen Fall in der Berliner medizinischen Gesellschaft (Berl. klin. Wochenschr., 1913, Nr. 31), und Naegeli (Leukämie und Pseudoleukämie, Nothnagels spez. Path. u. Therapie, 1913) beschreibt 8 Fälle. Der eine derselben verdient wegen der grossen Zahl der Eosinophilen und Mastzellen besondere Beachtung. Die Diagnose „aleukämische Myelose" ist, wie ich einer Arbeit Schüllers (Berl. klin. Wochenschr., 1914, Nr. 7) entnehme, auch von Friedrich Müller in einem Falle gestellt worden.

1) Wetter, Zur Kenntnis des Chloroms. Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1909.

2) Herz, Zur Kenntnis der akuten Leukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 14.

XII.

Aus der k. k. II. medizinischen Universitätsklinik in Wien
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. N. Ortner).

Klinische Untersuchungen über die Bedeutung der verschiedenen Zuckerproben für die Beurteilung der Leberfunktion.

Von

Dr. **Fritz Wagner,**
Hospitant der Klinik.

Von den zahlreichen Versuchen einer Leberfunktionsprüfung hat die Bestimmung der Kohlehydrattoleranz wohl die weiteste Verbreitung gefunden und demzufolge eine umfangreiche Literatur gezeitigt. Nach Claude Bernard wurden zuerst von den Franzosen die Beziehungen der Leber zur Glykosurie studiert und sie empfahlen, das Verhalten des Organismus bei Zufuhr grosser Mengen von Kohlehydraten bei Leberkranken zu prüfen und differentialdiagnostisch zu verwenden (Bierens de Haan, Lepine, Colrat und Couturier, Baylac, Bouchard). Deutsche Autoren, die sich dann mit dieser Frage beschäftigten, konnten beweisen, dass bei Verwendung reiner Dextrose sich absolut keine konstante Glykosurie bei den verschiedenen Leberkrankheiten nachweisen lässt.

Durch H. Strauss (1) und H. Sachs (2) wurde die Lävulose in die funktionelle Leberdiagnostik eingeführt. Letzterer konnte nämlich durch Untersuchungen an Fröschen nachweisen, dass durch Ausfall der Leberfunktion die Verwertung der Lävulose im Organismus geschädigt sei. Sowohl er wie H. Strauss empfehlen sie daher zur Funktionsprüfung der Leber, und ihre diesbezüglichen Untersuchungen schienen die Bedeutung dieser Probe zu bestätigen. Unterdessen liegen zahlreiche, zum Teil widersprechende Beobachtungen über den Wert der Lävuloseprobe vor. A. v. Sabatowsky (3) wies auf die zahlreichen Fehlerquellen hin, wobei er besonders den Einfluss von leicht fieberhaften Zuständen und Infektionskrankheiten auf die Lävuloseausscheidung hervorhob, ebenso wie Rebundi (4) und W. Schmidt (5). Reichenstein[1]) und Schröder (6) fanden alimentäre Lävulosurie bei gesunden Schwangeren

1) Zitiert bei Sabatowsky.



und Coppioli (7) bei Greisen. Eine ausführliche Zusammenstellung der Resultate der Lävuloseprobe veröffentlichte erst vor kürzerer Zeit H. Hohlweg (8), der die Verwendbarkeit derselben auch experimentell bewies.

Doch ist nach unseren Erfahrungen die von R. Bauer (9) eingeführte Galaktose der Lävulose an Empfindlichkeit bedeutend überlegen. Bauer gebührt das Verdienst, zuerst darauf hingewiesen zu haben, dass Parenchymschädigungen der Leber, speziell Zirrhosen und auch der Icterus catarrhalis, konstant mit Galaktosurie einhergehen, während einfache Gallenstauung durch einen Stein oder ein Neoplasma keine gesteigerte Galaktoseausscheidung zu zeigen pflegt. Diese interessanten Beobachtungen wurden in der Folge grösstenteils bestätigt, besonders die herabgesetzte Galaktosetoleranz beim Icterus catarrhalis, während allerdings Zirrhosen beobachtet wurden, die sich bezüglich der Galaktosetoleranz ganz normal verhielten.

Eine Reihe experimenteller Erfahrungen bestätigt die innigen Beziehungen zwischen Leberfunktion und Galaktosetoleranz. Während Sachs an Fröschen zeigte, dass die Leberexstirpation die Toleranz für Dextrose und Galaktose nicht herabsetze, wies Fischler (10) an Hunden nach Anlegung einer Eckschen Fistel nach, dass dieselben 80 pCt. der eingenommenen Galaktose ausscheiden, während die Toleranz für Dextrose und Lävulose gleichbleibt. In jüngster Zeit hat auch Draudt (11) an „Eck"-Hunden nachgewiesen, dass die Leber für die Verwertung der Galaktose eine gewisse Sonderstellung einnimmt, da sie in viel höherem Masse als alle anderen Gewebe die Fähigkeit der Umprägung der Galaktose in Glykogen besitzt. Eine alimentäre Galaktosurie würde also eine mehr oder weniger starke Funktionsbeeinträchtigung des Leberparenchyms darstellen. Um einem Einwande zu begegnen, dass nämlich die Galaktoseausscheidung vielleicht nicht durch die Leber, sondern infolge anderer Ursachen, z. B. durch eine veränderte Darmresorption, bedingt sei, hat H. Wörner (12) bei Kaninchen Galaktose direkt in den Pfortaderkreislauf gebracht und diesen Versuch bei normaler und durch Phosphor krankhaft veränderter Leber angestellt. Dabei zeigte sich eine mit der Parenchymschädigung parallel gehende Herabsetzung der Galaktosetoleranz. R. Roubitschek (13) erzeugte an Kaninchen alimentäre Galaktosurie bei experimenteller Phosphorvergiftung. Durch gleichzeitige pathologisch-anatomische Untersuchung der Leber in verschiedenen Zeiten der Phosphorvergiftung konnte er zeigen, dass bereits bei mässigen Degenerationserscheinungen des Leberparenchyms starke Galaktosurie bestand, die bei Auftreten von Regeneration wieder zurückging.

Diese experimentellen Ergebnisse stimmen daher mit den zuerst gewonnenen klinischen Erfahrungen dahin überein, dass sich eine alimentäre Glykosurie bei jenen Lebererkrankungen findet, die mit diffuser Parenchymschädigung einhergehen.



Eine gewisse Einschränkung ihrer Bedeutung im allgemeinen, kaum jedoch für die Diagnose von Lebererkrankungen im besonderen erfuhr die Probe durch H. Pollitzer (14), als er alimentäre Galaktosurie bei Basedow und bei manchen viszeralen Neurosen fand. Unmittelbar darauf veröffentlichte auch M. Hirose (15) Neurosen- und Basedowfälle, die Galaktoseintoleranz zeigten, ebenso wie ein Jahr später H. Strauss (16). Pari und Dalle Ore (17) wollen Galaktosurie auch bei verschiedenen Infektionskrankheiten und anderen fieberhaften Zuständen nachgewiesen haben.

Die im folgenden mitgeteilten Beobachtungen, die sich über eine Zeit von $2^1/_2$ Jahren erstrecken, dürften weitere Beweise für den Wert dieser Untersuchungsmethode in der Leberdiagnostik erbringen. Sie betreffen 170 Fälle; ausserdem hat mir Assistent Pollitzer weitere 41 Versuchsprotokolle in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt. Meine Untersuchungen, bei denen mich Frl. cand. med. G. Reischer und Dr. F. Böhm sehr wirksam und gewissenhaft unterstützten, beziehen sich auf die verschiedenen Erkrankungen der Leber und Gallenwege, auf Neurosen, Basedowfälle, auf Fiebernde, Krankheiten ohne Mitbeteiligung der Leber und auch auf völlig gesunde Personen. Auf die letzteren will ich deshalb besonderes Gewicht legen, da sie mir zeigen sollten, bis zu welchem Grade ein Gesunder eine bestimmte Menge Galaktose verarbeiten kann.

Von den verschiedenen Autoren wurde sie auch in verschieden grosser Menge verabreicht. Hirose gibt 25 g, Strauss (18) empfiehlt erst jüngst 30 g als Grenzdosis, während wir, gemäss den ursprünglichen Angaben Bauers, stets 40 g verabfolgen. Die Versuche wurden ganz einheitlich in der Weise gemacht, dass die Untersuchungsperson nach vorheriger Entleerung der Blase die 40 g Galaktose in einem halben Liter Tee einnimmt und dann stündlich uriniert, bis die beiden letzten Proben keinerlei Reduktion mehr zeigen. Die ausgeschiedene Zuckermenge wurde polarimetrisch als Dextrose bestimmt und dann durch Multiplikation mit $^5/_8$ (entsprechend dem Verhältnis des Drehungsvermögens von Dextrose und Galaktose) in Galaktose umgerechnet. Wir verwenden jetzt ausschliesslich das Mercksche Präparat, das in reinem Zustand einer Ausbeute von 72 pCt. Schleimsäure entspricht.

Dass der ausgeschiedene Zucker wirklich Galaktose ist, wurde in einzelnen Fällen dadurch bestimmt, dass ich ihn, nach dem Vorgange Bauers, in Schleimsäure überführte und diese durch Bestimmung des Schmelzpunktes als solche identifizierte. Es gelang mir immer, ca. 70 pCt. des ausgeschiedenen Zuckers als Schleimsäure zu gewinnen, was auch mit den Befunden Bauers übereinstimmt.

Auf Grund der Diskussion zwischen Bauer und Pollitzer (in der Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, Juni 1912) habe ich in der letzten Zeit bei allen Galaktoseversuchen die Gärungsprobe an-



gestellt. Galaktose als solche vergärt bekanntlich nicht, und es zeigt sich tatsächlich bei fast allen Galaktosurien keinerlei Vergärung. Eine Ausnahme machten nur einige Fälle von Basedow und von Neurosen, bei denen nach Darreichung von Galaktose die Gärungsprobe im Urin mehr oder weniger deutlich positiv ausfiel. Doch trat dieses Verhalten bei mehreren dieser Kranken nicht bei jedem Galaktoseversuch in Erscheinung. Diese Beobachtungsn waren um so auffallender, als bei fast keinem dieser Fälle alimentäre Dextrosurie bestand. Ich muss hier auch bemerken, dass bei diesen Untersuchungen der Urin niemals alkalische Reaktion zeigte und die Gärungsprobe unter allen Kautelen ausgeführt wurde, d. h. nur mit aufgekochtem Urin und frischer, nicht zuckerhaltiger Hefe. Ob in diesen Fällen auf Einnahme von Galaktose immer nur Dextrose oder neben Dextrose auch Galaktose ausgeschieden wird, und ob die Umlagerung der Galaktose erst im Urin oder schon im Stoffwechsel erfolgt, kann ich vorläufig noch nicht entscheiden und es ist dieses merkwürdige Verhalten Gegenstand weiterer Untersuchung. Von Wichtigkeit ist natürlich, dass man sich bei diesen Versuchen überzeugt, dass der Patient beim Dextroseversuch keinen Zucker ausscheidet, wie Fall 168, der bei zwei Galaktoseversuchen anscheinend nur Dextrose ausschied, da der Urin nach 10stündiger Vergärung keinerlei Rechtsdrehung mehr zeigte. Gleichzeitig kann ich hervorheben, dass die Ausscheidung dieses vergärbaren, rechtsdrehenden Zuckers nach Galaktosedarreichung durch gleichzeitige Injektion von 1 ccm Adrenalin nicht beeinflusst wurde.

Zur Kontrolle, ob nicht die Flüssigkeitsmenge, mit der man die Galaktose verabreicht, einen Einfluss auf die Galaktoseausscheidung hat — vielleicht durch veränderte Resorptionsbedingungen, wie manchmal bei der Zirrhose —, habe ich bei 3 Patienten (2 Icterus catarrhalis, 1 Zirrhose) den Galaktoseversuch nicht nur mit einem halben Liter Flüssigkeit angestellt, sondern ihn mit einem viertel Liter und einem Liter wiederholt, ohne dabei nennenswerte Ausscheidungsunterschiede zu finden. Eine Ausnahme scheinen nur einzelne Fälle von Basedow und manche Neurosen zu machen, die bei Verwendung geringerer Flüssigkeitsmengen eine stärkere Galaktosurie zeigten, als bei dem gewöhnlichen Versuch mit einem halben Liter Tee. Möglicherweise spielen auch in dieser Hinsicht vasomotorische Störungen eine Rolle. Doch verfüge ich beim Basedow auch über Beobachtungen, wo selbst beträchtliche Flüssigkeitsänderungen gar keine Ausscheidungsunterschiede ergaben.

Dagegen scheint bei hochgradiger Hypertension im Pfortaderkreislauf, besonders wenn gleichzeitig Aszites besteht, die Flüssigkeitsmenge doch einen Einfluss auf die Stärke der Galaktoseausscheidung zu haben. Dass die Druck- und Zirkulationsverhältnisse in der Bauchhöhle nicht ohne Bedeutung sind, dafür sprechen auch 2 Fälle von chronischer Peritonitis, bei denen ich nach der Punktion des Aszites eine geringere Galaktoseausscheidung fand, als vorher.



Bei den meisten Patienten wurde neben dem Galaktose- auch der Lävuloseversuch angestellt. Es wurden früh nüchtern 100 g Lävulose (Schering) in Tee gegeben und weiter ähnlich wie bei der Galaktoseprobe verfahren. Doch zeigte es sich, dass sehr viele von den Versuchspersonen Magen- und Darmstörungen nach 100 g Lävulose bekamen. Es trat wiederholt Diarrhoe und Erbrechen auf und der Versuch war daher nicht zu verwerten.

Auch die Dextrosetoleranz prüfte ich in zahlreichen Fällen, wobei ich oft denselben Störungen begegnete. Hingegen habe ich noch niemals beobachtet, dass nach Einnahme von 40 g Galaktose irgendwelche Verdauungsstörungen aufgetreten wären, was auch in dieser Hinsicht als Vorteil dieser Probe zu bezeichnen ist.

Was nun die Ergebnisse meiner Untersuchungen betrifft, so will ich zunächst auf das Verhalten

völlig gesunder Personen (vgl. Tabelle XIII)

bei Galaktosezufuhr eingehen, um zu zeigen, bis zu welcher Grenze man eine Galaktoseausscheidung als normal bezeichnen kann bei Verabreichung von 40 g.

Es zeigt sich nun, wie ein Blick auf die Tabelle XIII ergibt, dass die weitaus grösste Zahl der von mir auf Galaktosetoleranz geprüften 21 Personen (meist Aerzte und Studenten der Klinik) nur bis höchstens **1 g** ausscheiden. Die Werte, die 1 g übersteigen, sind nur in verschwindender Minderzahl und ich habe Veranlassung zu der Annahme, dass sie zum Teil ihre Erklärung in einem gewohnheitsmässig stärkeren Alkoholgenuss finden. Ebenso scheinen nervöse Erregungen vorübergehende Toleranzverminderung für Galaktose bedingen zu können. Werte, die 2 g übersteigen, sind uns überhaupt niemals bei Gesunden begegnet. Ich möchte daher weiter gehen als Bauer, der erst Ausscheidungswerte über 3 g als bestimmt pathologisch annahm. Reiss und Jehn sehen 2 g als oberste Grenze der normalen Ausscheidung an und auch ich bezeichne Werte über 2 g als sicher pathologisch. Ich möchte aber sogar behaupten, dass Ausscheidungsmengen, die **1 g** beträchtlich übersteigen und bei wiederholter Prüfung konstant bleiben, uns suspekt erscheinen sollen und vielleicht schon ihre Ursache in einer geringgradigen Leberläsion haben. Zu dieser Behauptung berechtigt mich das Ergebnis des Galaktoseversuches nicht nur am gesunden, sondern auch am kranken Menschen, wie aus den anderen Tabellen zu ersehen ist.

Betrachten wir alle übrigen untersuchten Fälle, so zeigt sich, dass von allen Krankheitszuständen der

Icterus catarrhalis (vgl. Tabelle I)

am konstantesten einen positiven Befund gibt. Von den 24 untersuchten Kranken zeigen alle eine sehr beträchtliche Galaktosurie, die sich durch



längere Zeit konstant erhält, um ganz allmählich wieder abzuklingen. Dieser Befund wurde zuerst von Bauer (19) und nach ihm von Reiss und Jehn (20) erhoben. Interessant ist dabei, dass, selbst wenn der Ikterus bereits gänzlich geschwunden ist, der Urin keinen Gallenfarbstoff, oft auch kein Urobilinogen mehr enthält und sich der Patient schon lange gesund fühlt, die Galaktoseausscheidung noch immer relativ hoch bleibt. Ich mache speziell darauf aufmerksam, dass sich diese vermehrte Ausscheidung bei meinen Fällen, bei denen eine spätere Kontrolle möglich war, über 3—12 Wochen, von Beginn des Ikterus an gerechnet, erstreckte. Bei Fall 10 trat sogar eine Steigerung der Galaktosurie auf, als der Ikterus an Intensität bereits abnahm.

Die Tatsache, dass gerade beim Icterus catarrhalis ganz konstant eine vermehrte Galaktoseausscheidung besteht und diese die höchst bekannten Ausscheidungswerte (bis 14,5 nach Reiss und Jehn) erreicht, andererseits der Umstand, dass solche exzessive Ausscheidung auch bei einem Fall von akuter gelber Leberatrophie [12,7 g nach Bauer (21)] und bei Phosphorvergiftung gefunden wurde, ferner die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen würden daher dafür sprechen, dass dem Icterus catarrhalis eine Parenchymschädigung toxischer oder infektiöser Natur zugrunde liegt. Bauer zog als erster diesen Schluss aus den Galaktoseversuchen.

Die ursprüngliche Ansicht eines nur mechanischen Verschlusses der Gallenwege durch eine Papillitis und einen Katarrh der grossen Gallenwege, ausgehend vom Magen-Darmkanal, wurde durch Minkowski angezweifelt, der eine Funktionsstörung der Leberzellen im Sinne einer Paracholie annahm. Auch diese Erklärung blieb nicht ohne Widerspruch, da sie sich ebensowenig wie die meisten anderen auf Obduktionsbefunde stützen konnte. Eppinger (22) vertritt den Standpunkt, dass doch mechanische Momente, jedoch nicht in den grossen Gallenwegen, sondern „Gallenthromben“ in dem Wurzelgebiet des Gallengangsystems (Gallenkapillaren) den Ikterus hervorrufen. Ebenfalls mechanische Ursachen, jedoch mit einer Funktionsbeeinträchtigung der Leberzellen, soll nach Neugebauer (23) dem Icterus catarrhalis zugrunde liegen, wobei die Leberzellen durch Infektionskrankheiten, Lues, Alkoholismus usw. geschädigt werden. Er stützt diese Annahme auf das Auftreten von Galaktosurie bei sekundärer Lues, wobei kein Ikterus bestehen muss, der erst durch das Hinzutreten mechanischer Behinderung ausgelöst würde. Auch ich habe jetzt bei zwei Luetikern im Sekundärstadium mit Exanthem ohne Ikterus deutliche Galaktosurie gefunden. Doch kann in anderen Fällen die Funktionsstörung gleichzeitig mit der Erschwerung des Gallenabflusses auftreten und durch dieselbe Noxe bedingt sein.

Es wurde von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen, dass das zeitweise endemische und epidemische Auftreten von Icterus catarrhalis dafür spreche, dass seine Ursache in einer infektiösen oder toxischen



Schädigung zu suchen sei. So berichtet Weissenberg (24) von einer Ikterusepidemie, ebenso Guthrie (25), und Cockayne (26) erklärt geradezu die vereinzelt auftretenden Fälle von katarrhalischem Ikterus als eine sporadische Form des epidemischen Icterus catarrhalis. Ohne diese Beobachtungen gänzlich leugnen zu wollen, möchte ich doch betonen, dass sich dies nicht als allgemein giltiges Gesetz hinstellen lässt, da meine Erfahrungen durchaus nicht in diesem Sinne sprechen. Cockayne behauptet ferner, dass zwischen diesem Krankheitsbild und der akuten gelben Leberatrophie nur ein gradueller Unterschied besteht und beide durch den gleichen, noch unbekannten Krankheitserreger bedingt seien. Bondi und König (27) sehen in der von ihnen in 65 pCt. der Fälle gefundenen Temperatursteigerung und in der Milzschwellung einen Beweis für die infektiöse Natur des Ikterus und halten denselben für eine Allgemeininfektion unter Mitbeteiligung der Leber. Im Gegensatz dazu muss ich ausdrücklich erklären, dass ich in keinem unserer Fälle eine Temperatursteigerung beobachten konnte und ich glaube, dass sich diese widersprechenden Angaben dadurch erklären lassen, dass man vielfach auch andere Ikterusformen, besonders eine infektiöse Cholangitis als katarrhalischen Ikterus angesehen hat und jetzt noch ansieht, und auch die Angaben über Icterus catarrhalis-Epidemien sind wahrscheinlich teilweise darauf zurückzuführen, umsomehr, da bei jenen Beobachtungen der Galaktoseversuch meist nicht angestellt wurde. Eine leichte Schwellung der Milz wurde auch von mir wiederholt bei den typischen Formen des Icterus catarrhalis gefunden.

Ein eigentümliches Verhalten bot Fall Nr. 43.

Der Patient erkrankte mit Schüttelfrost, Fieber und Zeichen einer Gastroenteritis. Es bestand deutlicher Ikterus, aber nur geringe, als normal zu bezeichnende Galaktoseausscheidung, die nur auffallend protrahiert war. Nach einigen Tagen trat unter Rückgang des Ikterus stärkere Galaktosurie auf, die bis zum Spitalsaustritt anhielt.

Man könnte daran denken, dass hier zuerst eine aszendierende Cholangitis aufgetreten sei, zu der sich erst später die diffuse Parenchymläsion zugesellt hat und es sich hier folglich um keinen reinen Fall von Icterus catarrhalis handelte.

Alle diese Beobachtungen und Versuche, das Wesen dieses Krankheitsbildes uns näher zu rücken, erhalten durch die Ergebnisse des Galaktoseversuches eine neue Stütze in dem Sinne, dass in der Tat dem Icterus catarrhalis eine Parenchymschädigung zugrunde liegen muss, wobei vielleicht der Ikterus nach Eppinger in letzter Linie durch Stase der Galle entsteht. Weiters zeigt uns diese Probe, dass diese Zellschädigung längere Zeit anhält, als die übrigen subjektiven und objektiven Symptome und meistens erst später nach diesen ganz allmählich schwindet und dass dieses Krankheitsbild somit nichts mit einer Cholangitis gemein hat.

Ich habe bei allen diesen Fällen gleichzeitig auch den Lävulose-



versuch angestellt, ohne hier aber konstante Resultate zu erzielen. So zeigten einzelne überhaupt keine Lävuloseausscheidung, bei denen die Galaktoseausscheidung sehr beträchtlich war, so z. B. Fall 4, 14, 15. Andere wieder hatten mehr oder weniger deutliche Lävulosurie. Bei Fall 9 wurde eine parallel mit dem Rückgang des Ikterus gehende Steigerung der Toleranz festgestellt. Diese Befunde sind ein Beweis dafür, dass die Galaktose der Lävulose, wenigstens was den Icterus catarrhalis betrifft, an Empfindlichkeit weit überlegen ist.

Eine alimentäre Dextrosurie habe ich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht gefunden. Dass ihr gelegentliches Auftreten auf eine Mitbeteiligung des Pankreas hinweist, dafür spricht Fall 22, wo kolikartige Schmerzen, von Epigastrium nach rückwärts gegen die Wirbelsäule zu ausstrahlend, als weitere Anhaltspunkte für das Bestehen einer Pankreatitis gedeutet werden konnten.

Von besonderem Interesse sind Fall 123, 124, 132. Es scheint nämlich bemerkenswert, dass auch bei diesen Fällen von Ikterus im Sekundärstadium der Lues ein ganz analoges Verhalten bezüglich der Galaktosetoleranz wie beim Icterus catarrhalis besteht, so dass der Schluss gerechtfertigt ist, dass der luetische Ikterus in analoger Weise, ähnlich dem katarrhalischen entsteht, allerdings nur durch ein anderes Virus bedingt ist. Bauer (28) hat schon früher alimentäre Galaktosurie beim Icterus lueticus beobachtet und ihn deshalb als echten Parenchymikterus bezeichnet. Somit erscheint auch die Galaktoseprobe nicht imstande zu sein, uns einen differential-diagnostischen Anhaltspunkt zwischen Icterus lueticus einerseits und dem Icterus catarrhalis in individuo luetico andererseits zu bieten.

Was nun den

Stauungsikterus (vgl. Tabellen II und III)

betrifft, so zeigt sich auch hier wieder eine fast völlige Uebereinstimmung in dem Verhalten gegenüber der Galaktose. Der Steinverschluss, der Verschluss durch ein Neoplasma, oder sonstige Okklusionen der Gallenwege und die Cholangitiden zeigen in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle eine normale Galaktosetoleranz. Ausnahmen machen nur 5 Fälle, von denen 2 (47, 51) ungeklärt sind. Bei Fall 54 war die Wassermannsche Reaktion deutlich positiv, bei Fall 58 bestand ein Typhus abdominalis mit langdauerndem Fieber, bei Fall 61 Gravidität, Komplikationen, die die Galaktosetoleranz sicher mit beeinflussen können. Man ist daher berechtigt, anzunehmen, dass Stauung allein — ohne gleichzeitig bestehende Parenchymläsion — nicht zur Galaktosurie führt. Besonders wichtig ist dieser Befund in differential-diagnostischer Richtung, wo es gilt, zwischen Stauungsikterus und Ikterus durch Parenchymschädigung (z. B. Icterus catarrhalis) zu differenzieren. Dass diese Unterscheidung oft nicht so leicht ist und dass wir in solchen Fällen an dem



Ausfall der Galaktoseprobe ein nicht zu unterschätzendes diagnostisches Hilfsmittel besitzen, dafür bietet uns Fall 44 ein gutes Beispiel, auf den ich daher etwas ausführlicher eingehen will.

Ein früher stets gesunder Patient kam zu uns mit einem ausgesprochenen Ikterus, der angeblich im Anschlusse an einen Diätfehler aufgetreten war. Er hatte weiter keinerlei subjektive Beschwerden. Die Leber war um etwa 2 Querfinger vergrössert, auf Druck nicht schmerzhaft, Milzpol palpabel, Stuhl völlig acholisch, Urin reich an Gallenfarbstoff, Temp. fast stets 37—37,8. Alle diese Umstände sprachen dafür, dass wir es hier mit einem Icterus catarrhalis zu tun haben, obwohl es der erste Fall gewesen wäre, welcher mit einer Temperatursteigerung einherging.

Umso überraschender war aber das Ergebnis des Galaktoseversuches, der statt der erwarteten vermehrten Ausscheidung eine ganz normale Galaktosetoleranz ergab. Auch die Lävuloseprobe war völlig negativ. Eine zweite und dritte Kontrolle des Galaktoseversuches bestätigte den ersten Befund.

Der Ikterus blieb längere Zeit ganz unverändert bestehen, um dann schnell abzuklingen und bei der Entlassung des Patienten aus dem Spital war er ganz geschwunden, der Stuhl braun, Urin ohne Bilirubin und Urobilinogen.

Dieser Fall schien somit eine Ausnahme zu bilden und daher den Wert dieser Probe doch einigermassen zu schmälern. Oder es handelte sich hier nicht um einen Icterus catarrhalis, sondern um eine Cholangitis.

5 Tage nach seiner Entlassung trat plötzlich ein äusserst heftiger Kolikanfall auf und im Anschluss daran ein neuerlicher intensiver Ikterus.

Es bestand daher eine anfangs latent verlaufene Cholelithiasis und Cholangitis, die mit komplettem Gallenabschluss einherging. So war auch die negative Galaktoseprobe erklärt und man muss daher bei ähnlichen Fällen auf den Ausfall dieser Probe ein grösseres Gewicht legen.

In diesem Punkte scheint aber das Verhalten der Lävulose von praktischer Bedeutung zu sein. Nach Hohlweg (29) soll Steinverschluss des Choledochus stets mit deutlicher Toleranzherabsetzung gegenüber Lävulose einhergehen, und zwar auch bei schon völlig abgelaufenen Fällen, so dass uns diese Probe einen wichtigen Anhaltspunkt geben kann, wo uns der sonstige klinische Befund, Anamnese usw. in Zweifel lässt, welcher Natur der Ikterus bzw. die Koliken sind. Eigene Erfahrungen in dieser Richtung haben wir leider nicht, da gerade bei diesen Fällen die Lävuloseprobe an den oben erwähnten Magenstörungen scheiterte. Vielleicht gelingt es aber in Zukunft, dieselben durch Verwendung abgestufter Dosen, wie sie Hohlweg jetzt empfiehlt, zu vermeiden. Sollte sich dieses Verhalten tatsächlich bestätigen, so würden wir in der Kombination der Lävulose- und Galaktoseprobe ein gewiss sehr brauchbares Mittel zur Differenzierung der Steinverschlüsse von anderen Formen des Okklusionsikterus besitzen.

Dass die mechanische Abflussbehinderung der Galle allein keine Galaktosurie hervorruft, haben Reiss und Jehn auch experimentell an Hunden durch Choledochusabbindung gezeigt. Erst dann, wenn infolge langanhaltender Gallestauung Nekrosen in der Leber auftreten, beginnt eine vermehrte Ausscheidung.



Ich habe zahlreiche Fälle mit typischer Cholelithiasis, komplettem Choledochusverschluss und intensivstem Ikterus, ferner Melasikterus infolge Karzinoms der grossen Gallenwege mit ganz normaler Galaktosetoleranz beobachtet, ein Beweis, dass Gallenstauung als solche keine gesteigerte Galaktosurie hervorruft.

Metastasen und Tumoren (vgl. Tabelle III)

scheinen erst dann eine vermehrte Galaktosurie zu bewirken, wenn der Prozess sehr ausgebreitet ist und die noch normalen Parenchymreste nicht mehr den Funktionsausfall decken können. So fand ich bei Fall 67 als wahrscheinliche Ursache der beträchtlichen Galaktosurie bei der Autopsie zwischen den zahlreichen Metastasen multiple, durch Gefässverschluss bedingte Nekrosen des Leberparenchyms, wobei aber bemerkt werden muss, dass hier auch der Lävulose- und Dextroseversuch positiv ausfiel. Ich kann auch darauf hinweisen, dass ich bei zwei sehr ausgebreiteten primären Lebertumoren konstant negative Resultate der Galaktoseprobe erhielt.

Betrachten wir die Galaktosetoleranz bei anderen Prozessen, die mit Parenchymschädigung der Leber einhergehen, so kann ich über drei Fälle von

Bleivergiftung (vgl. Tabelle 5)

berichten, von denen zwei starke Galaktosurie aufwiesen. Bei dem einen, der mit deutlichem Ikterus einherging und ausführlich von v. Decastello und Oszacki (30) beschrieben wurde, zeigte sich später noch eine Steigerung der Ausscheidung, obwohl der Ikterus schon geschwunden war, um erst nachher langsam normale Werte zu erreichen (Fall 93). Bei Fall 92 mit chronischer Bleiintoxikation, der objektiv keinerlei Veränderungen aufwies, die auf eine schwerere Leberläsion hinwiesen, zeigte sich ein jedenfalls an der oberen Grenze der Norm stehender Ausscheidungswert. Hier war auch die Lävuloseprobe positiv, während sie in den beiden anderen Fällen völlig negativ war.

Was die

Zirrhose (vgl. Tabelle IV)

betrifft, so ist es mir wegen der relativ geringen Zahl der Fälle (10), die mir zur Verfügung standen, nicht möglich, ein endgültiges Urteil zu fällen. Von Bauer wurde die Galaktosurie zuerst als ganz charakteristisch für die Zirrhose angegeben. Spätere Untersuchungen zeigten aber, dass selbst manche weit fortgeschrittenen Prozesse, die zum Teil auch per obductionem sichergestellt wurden, keine Gelaktoseintoleranz zeigten. Man nahm an, dass der zirrhotische Prozess nicht die ganze Leber auf einmal ergreift, sondern schubweise vor sich geht, und dass intensive Parenchymneubildung auftritt, die den Funktionsausfall deckt. Bauer ist auf Grund zahlreicher Beobachtungen der Ansicht, dass bei Zirrhose im Stadium der ausgeprägten Pfortaderstauung eine Galaktosurie



oft deshalb nicht nachweisbar ist, da katarrhalische Veränderungen, insbesondere Stauungskatarrhe das Zustandekommen der Galaktosurie eher verhindern, als begünstigen. Wie er mir persönlich mitteilte, legt er hier mehr Wert auf die Dauer der Ausscheidung, als auf ihre Stärke.

In sechs sicheren Fällen von alkoholischer Zirrhose war bei meinen Untersuchungen die Galaktoseausscheidung deutlich gesteigert. Die Lävuloseprobe fiel, wo sie ausführbar war, immer negativ aus. Dagegen begegnete ich zweimal ganz negativer bzw. wechselnder Galaktosurie, wo die Obduktion dann die Diagnose einer atrophischen Zirrhose bestätigte. Besonders Fall 83 ist insofern bemerkenswert, als die hier anfangs bestehende Ausscheidungsvermehrung mit dem Sistieren der durch ein gleichzeitig vorhandenes Hypernephrom bedingten Hämaturie ebenfalls schwand, wobei ich aber bemerken muss, dass hier keine besondere Pfortaderstauung und auch kein Stauungskatarrh nachweisbar war. Wodurch dieses wechselnde Verhalten bedingt ist, ist noch nicht sichergestellt. Abgesehen von der bereits obenerwähnten umfangreichen Parenchymregeneration, werden die veränderten Resorptionsbedingungen sicher eine grosse Rolle spielen.

Trotz dieser Abweichungen ist es aber wiederholt der negative Ausfall der Galaktoseprobe gewesen, der uns an der zirrhotischen Natur eines anfangs scheinbar ganz klaren Krankheitsbildes zweifeln liess, und wo dann der spätere Verlauf oder die Obduktion diesen Zweifel rechtfertigten. Meist handelte es sich dann um eine tuberkulöse Peritonitis, Polyserositis oder um eine perikarditische Pseudoleberzirrhose mit mächtigem Aszites.

Positive Galaktosurie würde also für mich bei einem sonst auf Zirrhose verdächtigen Individuum für die Diagnose mit ins Gewicht fallen, während ein negativer Befund sie nicht sicher ausschliesst.

Ganz einheitlich ist nach meinen Beobachtungen die Galaktosetoleranz bei der

Stauungsleber (vgl. Tabelle VI).

Ich konnte bei keinem derartigen Fall eine positive Galaktosurie erzielen.

Doch liegen Angaben vor, dass bei hochgradigen Formen (Stauungszirrhose) auch hier eine mässige Galaktosurie auftreten kann.

Im allgemeinen kann ich aber eine negative Galaktoseprobe als charakteristisch für die Stauungsleber bezeichnen.

Die Resultate bei der

Leberlues (vgl. Tabelle VIII)

sind wechselnd, was wohl damit zusammenhängt, dass die Syphilis eben in verschiedenen Typen auftritt. Soweit es sich um eine diffuse Hepatitis mit Uebergang in Zirrhose handelt, werden wir eine positive



Galaktosurie erwarten, während zirkumskripte luetische Herde normale Toleranz zeigen müssten. Leider verfüge ich nur über ein kleines Material, und auch in der Literatur sind ausser bei Bauer nur wenige diesbezügliche Untersuchungen angeführt.

Dass der im Sekundärstadium der Lues auftretende Ikterus sich so verhält wie der katarrhalische, habe ich bereits früher gezeigt. Fall 128 mit vernarbten Gummen der Leber hatte meinen Erwartungen entsprechend normale Toleranz. Fall 125 mit ausgesprochener Granulierung der Leber, die vom Obduzenten als auf Lues beruhend bezeichnet wurde, zeigte eine den normalen Durchschnittswert überschreitende Galaktoseausscheidung.

Eine alimentäre Lävulosurie und Dextrosurie habe ich hier niemals nachweisen können.

Auch alle übrigen von mir untersuchten Kranken mit

sonstigen Veränderungen an der Leber und den Gallenwegen (vgl. Tabelle VII)

habe ich in bezug auf ihre Galaktosetoleranz geprüft und fast ganz übereinstimmende Resultate erhalten. Die Cholelithiasis, die Perihepatitis und die einfache Fettleber haben niemals eine vermehrte Ausscheidung bedingt, was auch von anderen stets betont wurde. Dagegen muss der positive Ausfall der Probe in einigen diagnostisch nicht geklärten Fällen wegen Fehlens der Autopsie als nicht sicher verwertbar in ihrer Deutung bezeichnet werden. Doch sind mir solche Fälle immerhin suspekt auf eine diffuse Hepatitis, um so mehr, wenn auch die Lävuloseprobe positiv ausfällt. Hervorzuheben sind da zwei Fälle (119, 121), wo die deutliche Galaktosurie für die Diagnose in erster Linie ausschlaggebend war. Bei beiden Patienten bestanden entzündliche Affektionen im Wurzelgebiet der Pfortader; bei einem eine Perisigmoiditis mit vom Rektum aus tastbarem Infiltrat, bei dem zweiten eine operativ beseitigte eitrige Appendizitis. Da gleichzeitig starke Succussio hepatis vorhanden war, bei dem einen ferner perihepatitisches Reiben und intermittierendes Fieber mit Schüttelfrösten und die Galaktoseprobe konstant stark positiv ausfiel, so musste man annehmen, dass der Entzündungsprozess zu einer Pylephlebitis und diffusen Hepatitis geführt hat.

Wie bereits erwähnt, hat Pollitzer zuerst darauf hingewiesen, dass der

Basedow und gewisse Neurosen (vgl. Tabellen XI und XII)

mit Galaktosurie einhergehen. Meine diesbezüglichen Untersuchungen an 29 Fällen bestätigen grösstenteils diese Beobachtung, wenigstens was den Basedow betrifft. Ich muss ferner Pollitzer recht geben, dass es sich nicht um eine Pseudogalaktosurie (Galaktosurie bei gleichzeitig be-



stehender alimentärer Dextrosurie) hier handelt, da nur bei einem kleinen Teil der Fälle eine gleichzeitige Herabsetzung der Toleranz für Dextrose bestand. Ich habe ferner auf meine Beobachtung hingewiesen, dass bei manchen Patienten nach Verabreichung von Galaktose ein Teil der ausgeschiedenen rechtsdrehenden reduzierenden Substanz vergärbar war, also wahrscheinlich aus Dextrose bestand.

Nach meinen Erfahrungen lassen sich die Fälle mit Hyperthyreoidismus bezüglich ihres Verhaltens gegenüber Galaktose in drei Gruppen teilen; bei einem Teil derselben besteht sowohl alimentäre Dextrosurie, als auch Galaktosurie; ferner gibt es Fälle, die keine Dextrosurie, wohl aber Galaktosurie zeigen mit unvergärbarem Kohlenhydrat im Harn (der grösste Teil der Fälle); und endlich fand ich solche, die bei nicht vorhandener Intoleranz gegen Dextrosedarreichung nach Galaktose im Harn vergärbaren Zucker ausscheiden.

Auch unter den Neurosen fanden sich zwei Fälle, die keine Dextrosurie, wohl aber Galaktosurie hatten.

Die Ursache der Galaktosurie bei hyperthyreoidotischen Zuständen und einigen Neurosen ist nicht geklärt. Ich will der Frage nicht näher treten, ob nach Pollitzer „die zuckerspeichernde Funktion der Leber einer nervösen Steuerung unterworfen ist", oder ob nach Bauer eine angeborene Minderwertigkeit vorliegt. Doch möchte ich darauf hinweisen, dass bereits v. Neusser (31) betonte, dass zwischen Erkrankungen der Schilddrüse und der Leber innigere Beziehungen bestehen, als die der blossen Koinzidenz, und dabei unter anderem auf Jaccoud hinwies, der einen Basedow mit akuter gelber Leberatrophie beobachtete. Auch v. Decastello (32) hat einen ähnlichen Fall beschrieben, einen Basedow, der unter den Erscheinungen von schwerer Anämie und akuter gelber Leberatrophie zum Exitus kam. Solche Beobachtungen könnten einen Hinweis auf eventuell auch beim Basedow vorhandene Parenchymläsionen der Leber bieten.

Jedoch dürfte der Wert der Galaktoseprobe für die Leberdiagnostik dadurch kaum beeinträchtigt werden, da in solchen Fällen differentialdiagnostische Schwierigkeiten nur ausnahmsweise in Betracht kommen.

In jüngster Zeit wurde von Pari behauptet, dass auch bei chronisch fieberhaften Zuständen und bei Infektionskrankheiten eine Galaktosurie beobachtet wird, wodurch ihre Bedeutung für die Leberfunktionsprüfung geschmälert erscheinen könnte. Ich habe nun auch eine Reihe von fiebernden Patienten, darunter einen Typhus abdominalis, eine miliare Tuberkulose und andere chronisch Fiebernde diesbezüglich untersucht und immer normale Galaktosetoleranz gefunden. Sogar Fall 130, eine Pneumonie, die mit starkem Ikterus verlief und bei der Obduktion Zeichen von Leberlues mit ausgesprochenem Umbau des Leber-



gewebes ergab, zeigte normale Galaktoseausscheidung. Und selbst, wenn bei Fiebernden eine vermehrte Ausscheidung auftreten würde, könnte man dieselbe ganz leicht und ungezwungen erklären; ja sie würde uns sogar darauf hinweisen, dass hier der infektiöse Prozess eine Leberschädigung z. B. in Form einer parenchymatösen oder fettigen Degeneration mit sich gebracht hat.

Dass das Alter der Versuchsperson keinen Einfluss auf die Toleranz der Galaktose hat, zeigen meine Tabellen. Ueber das Verhalten bei Kindern besitze ich keine Erfahrung.

Schliesslich muss ich noch eine Beobachtung von E. Rusu (33) erwähnen, der bei Erkrankungen der Gallenwege nach Verabfolgung von 40 g Galaktose das Auftreten von Temperatursteigerungen konstatierte. Bei 3 Fällen konnte auch ich diesen Befund bestätigen, und zwar zweimal bei Cholelithiasis mit Cholangitis und bei einem Karzinom der Gallenblase. Eine gleichzeitige Verstärkung des Ikterus, wie es Rusu beschreibt, konnte ich aber niemals bemerken. Jedenfalls tritt diese Temperaturerhöhung nicht bei jedem Fall von Cholangitis ein, da sie bei zahlreichen anderen solchen Fällen völlig ausblieb.

Wenn ich nun meine Befunde zusammenfasse und auch die von anderer Seite gemachten Erfahrungen berücksichtige, so ergibt sich daraus die grosse Bedeutung der Galaktoseprobe für die Differentialdiagnose in der Leberpathologie. Es weisen nicht nur die experimentellen, sondern auch die zunehmenden klinischen Erfahrungen auf diesem Gebiet immer mehr darauf hin, dass eine Galaktosurie vor allem durch eine Funktionsstörung, und zwar wohl meist des gesamten Leberparenchyms bedingt wird. Allerdings brauchen diese wohl in den meisten Fällen diffusen Veränderungen durchaus nicht schwere, degenerative zu sein, sondern sie können auch, wie beim Icterus catarrhalis leicht restituierbar sein. Dass die Galaktosurie nicht proportional der Schwere der Zellschädigung verläuft, beweist ebenfalls der Icterus catarrhalis.

Ihre grösste Bedeutung liegt wohl in der Ermöglichung einer exakten Differentialdiagnose zwischen dem Icterus catarrhalis und den anderen Formen des Ikterus, speziell bei Cholangitis und Cholelithiasis. Nur muss hier die Einschränkung betont werden, dass auch der Ikterus im Sekundärstadium der Lues sich ebenso zu verhalten scheint wie der Icterus catarrhalis simplex. Schon dieser Umstand allein, dieses von allen Seiten bestätigte ganz konstante Verhalten muss ihr einen hervorragenden Platz unter den klinischen Untersuchungsmethoden sichern. Auch gibt sie uns, wie bereits früher erwähnt, oft sehr wichtige Anhaltspunkte für die Diagnose und Auffassung unklarer Krankheitsbilder.

Betrachten wir die Ergebnisse des Lävuloseversuches, so ist aus den Tabellen deutlich zu ersehen, dass sie an Empfindlichkeit und

Verlässlichkeit von der Galaktoseprobe weit übertroffen wird. Es ist mir nicht recht begreiflich, wie H. Strauss immer wieder die Lävulose als der Galaktose überlegen oder zum mindesten ihr gleichwertig hinstellen kann, welch letztere Konzession er erst in jüngster Zeit machte.

Ich will absolut nicht bestreiten, dass auch ihr eine gewisse Bedeutung zukommt und sie vielleicht zusammen mit der Galaktoseprobe, wie schon früher erwähnt, uns sehr brauchbare Resultate liefern kann; aber meine Befunde stehen doch in einem gewissen Widerspruch mit Strauss, Posselt (34), W. Frey (35) und Retzlaff (36), die alle die Lävuloseprobe als die empfindlichere und daher wichtigere erklären. Auch das häufige Auftreten von Magen- und Darmstörungen bei diesem Versuch, eine Beobachtung, die mir auch von verschiedenen anderen Seiten bestätigt wurde, spricht wohl nicht sehr zu ihren Gunsten, und es würde mich sehr wundern, wenn ihre Anhänger noch nicht derartige Erfahrungen gemacht hätten. Eventuelle Einwendungen, dass meine Versuchsanordnung vielleicht eine andere sei, kann ich dahin berichtigen, dass ich mich genau an die von Strauss zuerst angegebene hielt. Der jetzt von Hohlweg angegebene Vorgang, mit niedrigen Dosen zu beginnen und bei negativem Resultat erst zu immer höheren überzugehen, ist sicher viel vorteilhafter, da kleinere Zuckermengen besser vertragen werden: andererseits wird der Versuch durch die wiederholte Anstellung desselben doch sehr kompliziert.

Zwischen alimentärer Dextrosurie und Leberläsion konnte ich, analog den Angaben der meisten Autoren, absolut keine Beziehungen nachweisen.

Ich habe gemeinsam mit Oszacki (37) gezeigt, dass die Empfindlichkeit der Galaktoseprobe durch Kombination mit einer Fleischextraktsuppe (Liebig) mitunter beträchtlich erhöht wird und habe auch weitere Bestätigungen hierfür gesammelt, die wir später ausführlich an anderer Stelle veröffentlichen werden. Ich habe ferner in der letzten Zeit die Beobachtung gemacht, dass gleichzeitige oder vorhergehende Einnahme grösserer Mengen von Alkohol, besonders in Form von Kognak, die Galaktosetoleranz in manchen Fällen sehr stark herabzusetzen vermag, ein Verhalten, auf das ich erst nach einer grösseren Reihe diesbezüglicher Untersuchungen näher eingehen will.

Literatur.

1) H. Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 44 u. 45. — 2) H. Sachs, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. — 3) A. v. Sabatowski, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 22. — 4) Rebundi, Gazz. degli osped. e delle clin. 1905. No. 97. — 5) W. Schmidt, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 100. — 6) Schröder, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1906. Bd. 56. — 7) Coppioli, Sperimentale. 1908, ref. in Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1909. S. 250. — 8) H. Hohlweg,



Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 97. — 9) R. Bauer, Wiener med. Wochenschr. 1906. Nr. 1 u. 52. — 10) Fischler, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1913. — 11) L. Draudt, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72. H. 6. — 12) H. Wörner, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 110. H. 3 u. 4. — 13) R. Roubitschek, ebenda. Bd. 108. — 14) H. Pollitzer, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 40 und 1912. Nr. 30. — 15) M. Hirose, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 30. — 16) H. Strauss, Neurol. Zentralbl. 1913. Nr. 20. — 17) G. A. Pari ed A. Dalle Ore, Clin. med. ital. 1912. Vol. 51. — 18) H. Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 37. — 19) R. Bauer, ebenda. 1908. Nr. 35. — 20) E. Reiss und W. Jehn, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 108. — 21) R. Bauer, Sitzungsbericht d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien. 7. Juni 1912. — 22) H. Eppinger, Ergebn. f. innere Med. u. Kinderheilk. Bd. 1. — 23) H. Neugebauer, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 14. — 24) S. Weissenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 38. — 25) L. Guthrie, Brit. journ. of child. diseases. Vol. 10. — 26) Cockayne, Quarterly journ. of med. 1912. Vol. 6. — 27) S. Bondi und F. König, Wiener med. Wochenschr. 1910. Nr. 44 u. 45. — 28) R. Bauer, Lues und innere Medizin. 1910, F. Deuticke. — 29) H. Hohlweg, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 41. — 30) A. v. Decastello und A. Oszacki, Med. Klinik. 1913. Nr. 9. — 31) v. Neusser, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. München 1906. — 32) A. v. Decastello, Wiener klin. Wochenschr. 1901. Nr. 52. — 33) E. Rusu, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. innere Med. u. Kinderheilk. 1912. — 34) A. Posselt, Med. Klinik. 1908. Nr. 30 u. 31. — 35) W. Frey, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72. H. 5 u. 6. — 36) K. Retzlaff, Med. Klinik. 1913. Nr. 19. — 37) A. Oszacki und F. Wagner, ebenda. 1913. Nr. 38.

Tabellen I—XIII vgl. die folgenden Seiten.



Tabelle I. **Icterus catarrhalis.**

G = Gallenfarbstoff. U = Urobilinogen.

Nr.	Name	Sonstige krankhafte Veränderung	Beginn des Ikterus	Tag	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Intensität des Ikterus	Urin	Stuhl	Bemerkungen
1	K. Z.,	—	17. 1.	26. 1.	5			Stark.	U 0, G+	**Fast achol.**	Leber gross.
	24j.		1912	4. 2.	5						
				18. 2.	4,5			Abnehmend.	U+, G+	Braun.	Leber kleiner.
				26. 2.	4,6			Geschwunden.	U+, G 0		
				26. 3.	3,0				U 0, G 0		Leber normal.
				23. 4.	1,5						
2	L. F.,	—	24. 2.	28. 2.	2,8			Mässig.	U+, G+	Hellgelb.	Wassermann negativ
	31j.		1912	1. 3.		0,25	0		U+, G+	„	
				13. 3.	1,8			Geschwunden.	U+, G—	Braun.	
				31. 3.	0,4				0		
3	J. L.,	Stenosis	18. 10.	31. 10.	5,2			Stark.	U 0, G+	Acholisch.	Leber gross.
	21j.	mitralis.	1912	1. 11.		1,8					
		Lues		3. 11.			0		U+, G+	Braun.	
		latens.		24. 11.	3.0			Abnehmend.			
		Wasser-		26. 11.		1,0					
		mann		17. 12.	2,6			Geschwunden.	0		
		positiv.		31. 12.	1,8						„Geheilt“ entlassen
				29. 12.	1,6						
				15. 1.	2,5						
				12. 2.	1,1						
4	F. L.,	—	1. 5.	7. 5.	7,3			Stark.	U++, G—	Nicht	Intumesc. hepatis c
	26j.		1913	9. 5.		0				acholisch.	lienis
				15. 5.			0	Schwächer.	U++, G—	Braun.	Magenbefund: HCl
				21. 5.	3,5			Abnehmend.	U++, G—		Ges.-Azid. 32.
5	K. G.,	Lympho-	21. 3.	27. 3.	6,7			Stark.	U 0, G+	Acholisch.	Nie Tb.-Bazillen nach-
	26j.	mata colli	1913	2. 4.		1,9					weisbar, vollst-
		tbc. Apici-		5. 4.			0				diges Wohlbefinden
		tis sin. invet. cum		23. 4.	5,1			Noch angedeutet.	U+, G 0	Braun.	keinerlei Beschwer-
		bronchiect. Ptosis		26. 5.	3,3			Geschwunden.	—		den.
		et ectasia ventric.									Magenbefund: HCl
		c stenosi pylor.									Ges.-Azid. 56.
6	F. G.	—	11. 4.	18. 4.	5			Stark.	U+, G+	Nicht ganz	Hepar 1 Querfinger
			1913	20. 4.			0			acholisch.	vergrössert.
				23. 4.		0,3		Schwach.	U+, G—		
				5. 5.	2,3			Geschwunden.	U 0, G 0		Hepar normal.
7	H. S.,	—	8. 3.	15. 3.	5,8			Stark.	U—, G+	Acholisch.	Hepar 3 Querfinger
	36j.		1913	17. 3.		0,5 (Diar-					Rippenbogen über-
				20. 3.		0,0 rhoe)		Abnehmend.			ragend.
				2. 4.	1,4				U+, G—	Braun.	Milz palpabel.
				22. 4.	1,0			Angedeutet.			Magenbefund: HCl
											Ges.-Azid. 68.
8	H. S.,	—	11. 3.	18. 2.	5			Stark.	U+, G+	Nicht	
	22j.		1913	20. 2.			0			acholisch.	
				23. 2.		3,2		Angedeutet.	U+, G 0	Braun.	
				3. 3.	2,3			Geschwunden.	U—, G 0		
9	A. S.,	—	16. 1.	24. 1.	4,0			Stark.	U+, G+	Nicht ganz	Hepar 2 Querfinger
	24j.		1913	26. 1.	3,5					acholisch.	vergrössert.
				28. 1.		5,5					
				31. 1.			0			do.	
				1. 2.	?						
				6. 2.		3,9		Schwach.	U+, G+		
				14. 2.	3,5				U+, G+		



Tabelle I. (Fortsetzung.)

Name	Sonstige krankhafte Veränderungen	Beginn des Ikterus	Tag	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Intensität des Ikterus	Urin	Stuhl	Bemerkungen
H. G., 23j.	—	11. 1. 1913	18. 1.	2,1	?	?	Stark.	U+, G+	Nicht ganz acholisch.	
			21. 1.	4,1					Braun.	
			23. 1.	3,6			Angedeutet.	U+, G—		
I. S., 36j.	Lues peracta.	?		2,2	0		Gering.	U+, G—	Braun.	Ikterus fast ganz abgelaufen.
		8 Tage später.		3,5			Fehlend.	U 0, G 0		
M. A., 23j.	—	2. 12. 1912	5. 12.	4,6			Stark.	U+, G+	Nicht ganz acholisch.	Magenbefund: HCl 30, Ges.-Azid. 68.
			7. 12.		0,1	0				
			22. 12.	3,8			Gering.	U+, G—	Braun.	
J. N., 25j.	—	30. 10. 1913	7. 11.	6,3			Stark.	U+, G+	Nicht acholisch.	
			17. 11.	3,3			Abnehmend.	G 0, U+		
M. V., 29j.	—	21. 6. 1913	2. 6.	4,0			Stark.	U+, G+	Nicht ganz acholisch.	
			11. 6.		0	0				
E. J., 26j.	—	23. 12. 1913	2. 1. 1914	5,5			Stark.	U+, G+	Nicht ganz acholisch.	Leber gross.
			8. 1.	3,4	0		Gleich.	U+, G+	Hellbraun.	
F. H., 17j.	—	Etwa 13. 11. 1913	18. 12.	4,8			Mässig.	U+, G—	Nicht ganz acholisch.	Leber gross.
			26. 12.	1,12						
			2. 1.	4,1 (mit Liebig)						
			3. 1.	0,9			Geschwunden.		Braun.	
K. K., 30j.	—	15. 1. 1914	26. 1.	3,5			Mässig.	G 0, U+	Nicht acholisch.	
			28. 1.	5,1 (mit Liebig)						
			30. 1.		0,2		Mässig.			
J. V., 16j.	—	27. 1. 1914	1. 2.	3,1			Stark.	G+, U—	Fast acholisch.	Leber gross, druckempfindlich.
			3. 2.		0,2					
			7. 2.	0,3			Stark im Rückgang.	G+, U+	Braun.	
			8. 2.	2,2 (mit Liebig)						
A. D., 24j.	Ren. mobil.	28. 2. 1912	2. 3.	4,6			Stark.	G+, U+	Nicht acholisch.	Leber gross.
T. S., 26j.	—	25. 2. 1912	6. 3.	9,6			Stark.	G+, U—	Fast acholisch.	Leber gross.
H. R., 20j.	—	7. 2. 1914	21. 2.			0	Mässig.	G+, U+	Fast acholisch.	
			23. 2.	7,0						
			3. 3.	Spur			Fast geschwunden.	G 0, U+	Braun.	
M. T., 22j.	Wahrscheinlich mit Pankreatitis.	4. 2. 1912	7. 2.	4,5			Stark.	G+, U+	Nicht acholisch.	Hepar magn. Magenbefund: HCl 18, Ges.-Azid. 36.
			8. 2.			11,3				
			17. 2.	4,5			Gleich.	G+, U+		
			18, 2.			0				
O. P., 24j.	—	7. 2. 1912	12. 2.	1,4			Mässig.	G+, U+	Nicht acholisch.	
			13. 2.			0,14				
			22. 2.	4,8			Mässig.			
A. E., 31j.	—	5. 1.	6. 2.	7,8			Stark.	G+, U(+)	Nicht acholisch.	Wassermann positiv.
			7. 2.			0,5				
			22. 2.	5,0			Fast geschwunden.	G 0, U+		



Tabelle II. **Cholelithiasis, Cholecystitis, Cholangitis.***)

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Urin	Stuhl	Bemerkungen
25	J. N., 58j.	Cholelithiasis.	0,4	—	—	U+	—	Latente Form.
26	M. M., 63j.	Cholelithiasis.	0,3	?	—	U+	—	Druckempfindlichk Gallenblasengege
27	L. J., 54j.	Cholelithiasis.	0,8	—	—	—	—	Latente Form.
28	A. O., 39j.	Cholelithiasis, Pleuritis retrahens, Lues.	0,4	0	—	U+	—	Hepar magn.
29	J. U., 46j.	Cholelithiasis, Cholangitis.	0,5	0	0	U+	—	Starke Druckempfi lichkeit.
30	M. W., 35j.	Perisplenitis, Cholelithiasis, Neurose, Subikterus.	8. 5. 2,1 30. 5. 1,9	0	0	—	—	Schleimsäure 1,1
31	J. S., 46j.	Cholelithiasis, Neuritis alcoholica.	0,9	—	—	—	—	Starke Druckempfi lichkeit.
32	Th. P., 56j.	Cholelithiasis, Pericholecystitis.	0	0	?	U+	—	Hepar magn.
33	W. R., 61j.	Cholelithiasis, Pankreasnekrose, Abscess. retroperiton.	0	—	—	U++	—	Hepar magn. Su ikterus.
34	E. R., 26j.	Cholelithiasis.	0,3	—	—	U+	—	Latente Form.
35	K. A., 45j.	Cholelithiasis.	0,7	—	—	—	—	Hepar druckempfi
36	F. F., 56j.	Cholelithiasis.	Spuren.	—	—	U+	—	Druckempfindlichkeit.
37	J. P., 57j.	Cholelithiasis, Ikterus. Akuter Choledochusverschluss.	0,7 0,4	—	—	G+	Acholisch.	
38	A. F., 25j.	Cholelithiasis, Ikterus.	0,5	—	0	G+, U+	—	
39	J. S.	Cholelithiasis operat. Cholangitis (Pankreatitis?). Ikterus.	0 0,3	—	4,8	G+, U—	Acholisch.	Nach Galaktose Fieber.
40	C. S., 34j.	Cholelithiasis, Ikterus.	0,4	0	—	G+, U+	—	
41	F. W., 42j.	Ikterus, Ulcus ad pylor. cum compressione duct. choledochi. Pericholecystitis.	1,4	0	0	G+, U+	—	
42	L. L., 36j.	Cholelithiasis, Ikterus.	0,3	—	—	G+, U—	Fast acholisch.	Hepar. magn.
43	E. L., 17j.	Cholangitis infect. e gastroenteritite cum Hepatite secund. Ikterus.	4. 12. 0,5 7. 12. 2,4 (mit Liebig) 10. 12. 2,9 13. 12. 1,7 16. 12. 2,3 (mit Liebig)	—	—	G+, U— G—, U+	Fast acholisch. Braun.	Fieber. Ikterus im Rück

*) Wo nicht besonders angegeben, besteht kein Ikterus.



Tabelle II. (Fortsetzung.)

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Urin	Stuhl	Bemerkungen
44	F. W., 30j.	Ikterus, latente Cholelithiasis, Cholangitis.	6. 12. 0,6 17. 12. 0,48 31. 12. 0,12	0	—	U—, G+ U+, G+ U+, G+	Acholisch. Braun.	
45	K. Pr., 50j.	Pericholecystitis, früher stärkerer Potator.	2,3	—	—	U+	—	
46	G. Sch., 41j.	Ikterus, Cholangitis acut.	0,4	0	0	U+	—	
47	A. P., 54j.	Cholelithiasis, Cholangitis chron., Ikterus.	3,1	—	—	U+, G+	Nicht acholisch.	Fieber.
48	T. Tr., 30j.	Cholelithiasis, Ikterus.	1,6	—	—	U+, G+	—	
49	T. Pr., 29j.	Cholelithiasis.	0,7	—	—	U+	—	
50	A. J., 40j.	Cholelithiasis, Ikterus.	0,9	—	—	G+, U—	Fast acholisch.	
51	M. L., 43j.	Cholelithiasis, Cholecystitis, Ikterus.	3,1	—	—	G+, U+	Nicht acholisch.	Fieber.
52	M. Z., 32j.	Cholelithiasis, Cholangitis chron., Pankreatitis chron.	1,5	—	—	G+, U+	—	
53	M. St., 48j.	Cholelithiasis, Ikterus.	1,1	—	0	G+, U+	Fast acholisch.	
54	T. H., 47j.	Cholelithiasis, Cholangitis chron., Ikterus.	27. 2. 4,9 4. 3. 4,8 20. 3. 5,0	?	0	G+, U+	—	Wassermann positiv.
55	R. H., 43j.	Cholelithiasis, Endaortitis et Mesaortitis luetica, Subikterus.	0,5	—	—	U+	—	Wassermann positiv.
56	K. L., 54j.	Cholelithiasis, Pankreatitis bzw. Pankreaskolik.	0,66	—	5,7	U+	—	
57	A. K., 31j.	Cholelithiasis, Cholecystitis.	1,9	—	0	U+	—	
58	B. W., 34j.	Typhus abdom., Cholecystitis typhosa.	4,3	—	—	U+	—	Fieber.
9	P. B., 29j.	Cholelithiasis, Cholangitis chron., Pericholecystitis, Ikterus.	0,6	—	—	G+, U+	Nicht acholisch.	Fieber.
0	J. F., 39j.	Cholelithiasis.	1,4	—	—	U+	—	
1	A. K., 23j.	Cholelithiasis, Cholecystitis, Cholangitis ascendens, Ikterus.	2,1	—	—	G+, U+	Nicht acholisch.	Gravid. Mens. V.
2	J. St., 39j.	Cholelithiasis, Cholecystitis, Ikterus.	0	0	0	G+, U+	—	Gallenblase schmerzhaft und palpabel, Fieber.





Tabelle III. **Tumoren der Leber.***)

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Urin	Stuhl	Bemerkungen
63	J. M.	Ca. duct. cyst. et hepat. cum metastas. hepatis, recti et peritonei. Ikterus.	2	0	—	G+, U+	—	
64	F. N.	Ca. ventriculi c. metastas. ad portam hep.	0,5	—	—	G+, U+	Fast achol.	
65	K. K.	Echinococcus hepatis. Ikterus. 1912: 1913:	2,1 0,1 0,3	0 0	— 0	G+, U+	— Achol.	Post operat. 1912. Narbiger Verschluss des Duct. hepatic.
66	S. S., 73j.	Ca. metast. hepat. probabil. ex Ca. recti. Ikterus.	1,6	0	—	U+		
67	H. T., 63j	Ca. metast. hepat. c. Ca. exulcer. coli (flex. hep.). Ikterus.	5,6	1,1	3,6	U+	—	Multiple Nekrosen der Leber.
68	A. H., 61j.	Ca. oesophagi et metast. hepatis. Ikterus.	1,7	—	—	U+		
69	M. F., 53j.	Ca. duct. choled. et cyst. Hydrops ves. fell.	1,1	—	—	U—, G+	Achol.	
70	R. M., 54j.	Ca. ventr. et metastas. hepat. Ikterus.	0,4	—	—	U+		
71	K. B. 48j.	Melas. icterus. Ca. duct. choledoch.	0,7	—	—	G+	—	Zirrhot. Ca. d. grossen Gallenwege mit nekrot. Leberveränderungen.
72	J. W., 63j.	Ca. ventriculi c. metast. hepatis. Ikterus.	0,4	—	0	U+	—	Nach Galaktose Fieber.
73	A. W., 28j.	Echinococcus hepatis supurat. et perfor. Ikterus.	0	—	—	G+, U+	—	Fieber.
74	A. B., 50j.	Ca. metast. myocard., pericard. et pleurae. Metastat. Knoten in der Leber.	0,2	—	—	U+	—	Leber gross (Stauungsleber).
75	M. V., 48j.	Sarcoma hepatis. Metastat. Sarkom der Nebennieren und des Pankreas.	2,2	0	0	U+	—	Leber ganz von Metastasen durchsetzt.
76	J. M., 58j.	Ca. ventriculi cum metast. hepatis. Ikterus.	3,1 3,3	?	?	U+		
77	F. L., 57j.	Primäres Karzinom der Leber.	0,5	—	—	?	—	
78	Sch., 71j.	Metastat. Melanosarkom der Leber.	0,4	—	—	?	—	Primärer Tumor vor 6 Jahren im Auge.
79	M. K., 67j.	Ca. cyst. fell. Metastat. Tumoren ad portam hep. Icterus. Haemorrhag. Ascites.	28. 3. 4,9 18. 4. 2,9	—	0	U—, G+	Fast achol.	
80	M. S., 48j.	Ca. vesic. fell. et duct. cyst. Ascites e compressione. Venae portae. Ikterus.	0	0	0	U+, G+	Braun.	Achylia gastrica.

*) Wo nicht besonders angegeben, besteht kein Ikterus.



Tabelle IV. **Zirrhosen.**

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Urin	Bemerkungen
81	J. K., 34j.	Cirrhosis alcoh. in praeatroph. Stadium. Subikterus.	2,6 2,1	0	0	U +	Hepar magn. et durum.
82	N. B., 53j.	Cirrhosis alcohol. Kleines Karzinom d. Papilla Vateri. Ascites.	0	—	—	U +	Obduziert.
83	M. C., 46j.	Tumor ren. dext. (Hypernephrom) cum haematuria. Cirrhosis hepat. atroph.	2,7 0,6 nach Sistieren der Hämaturie			U +	Obduziert.
84	K. Z., 21j.	Cirrhosis atroph. in praeatroph. Stadium (?). Splenomegalie, Anämie. Subikterisches Kolorit.	1,5 2,3 1,0	—	—	U +	Leukopenie.
85	M. P., 32j.	Cirrhosis hepat. Ascites.	3,5 3,6	0 —	 —	 U +	
86	J. K., 37j.	Cirrhosis atroph. in praeatroph. Stadium. Subikterus.	4,4	—	—	U +	
87	L. H., 42j.	Cirrhosis hepatis, subikterisches Kolorit.	4,6	0	—	U +	
88	A. S., 45j.	Cirrhosis hepat. (?). Tuberculosis pulm. Ascites (= Transsudat.)	0,9 1,0 1,2	?	—	U +	Verdacht auf Tbc. peritonei.
89	M. Sch., 40j.	Cirrhosis hepatis.	0,8	—	—	U +	Wassermann +
90	M. J., 37j.	Cirrhosis hepatis (?). Basedowoid.	4,2	Spuren	0,6	U +	

Tabelle V. **Bleivergiftung.**

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Urin	Bemerkungen
91	H. S., 31j.	Colica saturnina. Polyneuritis, Apicitis bilat.	2,5	—	U +	
92	J. L., 23j.	Saturnismus chron.	1,6	0,6	U +	
93	Th. C., 19j.	Saturnismus acut. mit Ikterus.	28. 11. 4,3 12. 1. 5,0 19. 1. 3,2	 0	U + U 0	 Ikterus jetzt geschwunden.

Tabelle VI. **Stauungsleber.**

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Urin	Bemerkungen
94	**J. R., 49j.**	Insuffic. mitralis. Pleuritis.	0	U +	
95	**W. B., 46j.**	Aortitis luet.	0,5	U +	
96	**J. S., 27j.**	Myodegeneratio cordis.	1,0	U +	
97	**H. Z., 52j.**	Vitium cordis.	0,8	U +	
98	**H. Sch., 38j.**	Aortitis luetica.	0,5	U +	
99	**W. L., 52j.**	Tumor mediastini.	0,7	U ++	Milztumor
100	**Th. P., 54j.**	Myodegeneratio cordis. Ascites (Cirrhose cardiaque?)	0,3	U +	
101	**Z. L., 69j.**	Myodegeneratio cordis.	1,2	U +	
102	**A. K., 69j.**	Arteriosklerose.	0	U +	
103	**F. T., 66j.**	Vitium cordis.	0,4	U +	
104	**Fr. R., 47j.**	Vitium cordis.	0,6	U +	
105	**N. K.**	Nephritis chronica.	0	—	

Tabelle VII. **Lebererkrankungen verschiedener Genese.**

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Urin	Bemerkungen
106	H. W., 52j.	Appendicitis, Hepar magn. Potator.	1,12	—	—	U+	Fieber.
107	A. B.	Concretio cord. c. pericard. Ascites (perikardit. Pseudozirrhose).	0,2	—	—	0	
108	A. S., 44j.	Intumescent. hepatis (Hepatitis?).	0,3	—	—	0	
109	J. B., 25j.	Pleuritis exsud. tbc. Perihepatitis.	0	—	—	0	
110	A. K., 38j.	Polyneuritis alcohol. Apicitis. Debilitas cordis. Intumescentia hepatis.	0,9	—	—	0	
111	L. G., 33j.	Apicitis, Caries costae, Intumescentia hepatis.	0,2	—	—	0	
112	L. E., 49j.	Polyserositis (oder Zirrhose?).	0,6	0	—	0	
113	I. L., 58j.	Polyserositis tbc. Perihepatitis.	0,2	0,2	—	U+	
114	L. S., 29j.	Perihepatitis ex ulc. pylori.	0	—	—	U+	
115	A. H., 36j.	Polyserositis tbc.	1,9 (mit Aszites)			U+	
			0,7 (ohne Aszites)			—	Nach Punktio
			0,5	—	—	—	Fieber.
116	A. S., 36j.	Intumescent. hepat. Neuritis optica.	0,4	—	—	U+	
117	J. S., 58j.	Tbc. miliaris, Fettleber.	0,6	—	—	U+	Fieber.
118	A. K., 36j.	Pericarditis. Pleuritis. Pericarditis. Pseudoleberzirrhose.	2,0	—	—	U+	
119	A. M., 23j.	Perisigmoiditis, Bronchiektasie, Splenomegalie, Pylephlebit. chron.?	3,7	0,1	0	0	
			5,2 (mit Liebig)			U+	
120	F. R., 48j.	Perihepatitis e Mediastinitide et Pleuritide (Polyserositis adhaesiva).	0,8	0	0,1	0	
121	O. R., 42j.	Perihepatitis et Pylephlebitis ex Appendicitide.	27. 1. 2,0	—	—	—	
			5. 2. 3,1	0	0	U+	Nach Galakto
			17. 2. 4,4	—	—	—	manchmal Fie
122	J. S.	Ca. duodeni (?). Okkulte Melaena. Intumescentia hepatis, Ikterus. Febris intermitt. Hepatitis (?).	3,1	1,0	—	G+, U+	Fieber.
			3,7	—	—	—	

Tabelle VIII. **Lues hepatis.**

Nr.	Name	Diagnose	Galaktose- Ausscheidung	Lävulose- Ausscheidung	Dextrose- Ausscheidung	Urin	Bemerkungen
123	H. K., 21j.	Lues secund. Ikterus.	7. 5. 2,7	—	0	U—, G+	Schmierkur ab 9. 5.
			17. 5. 3,0	—	—	—	Hepar et lien mag Stuhl fast acholisc
			4. 6. 2,4	—	0	U+, G—	Exanthem fast gesch den. Ikterus unv dert. Stuhl braun
124	Q. N., 43j.	Lues secund. Ikterus.	6,1	—	0	U+, G+	Hepar et lien mag Stuhl fast acholisc
125	R. R., 43j.	Lues. Interstitielle luetische Hepatitis, Aszites.	1,6	—	0	U+	Hepar magnum.
126	E. S.	Hepar magn. dur.	Spuren	—	—	U+	Wassermann posit
127	W. C., 38j.	Hepar magn. dur.	0	—	—	U+	Wassermann posit
128	J. P., 59j.	Gummata hepatis cicatric.	0	—	—	U+	
129	M. H., 31j.	Diabetes insipid. Lues hepat., chronische Gastritis.	2,0	—	—	U+	Hepar permagn.
130	J. K., 42j.	Pneumonie. Ikterus. Regenerat. bei luet. interstit. Hepat.	0,1	—	—	G+, U+	Stuhl braun, Fieb duktion.
131	V. K., 37j.	Lues. Nephritis, Intumescentia hepatis (Amyloidose?).	0	—	—	0	
132	L. P., 26j.	Lues secund. Ikterus.	4. 3. 6,2	Spuren	0	G+, U+	Stuhl braun.
			10. 3. 5,8	—	—	—	



Tabelle IX. **Ikterus hämolytischer Genese.**

Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Bemerkungen
K. K., 18j.	Kongenitale Splenomegalie mit Ikterus. Intumescent. hep.	0,6	—	—	Leichte Anämie ohne Resistenzverminderung der Erythrozyten. Urin G+, U+.
	Nach Splenektomie.	1,8—2,0	—	—	Wundeiterung.
E. B., 40j.	Kongenitaler achol. Ikterus ohne Splenomegalie.	1,2	—	—	Normale Erythrozytenresistenz.
B., 20j.	Kongenitaler achol. Ikterus ohne Splenomegalie.	0,3 (protrahiert).	Spuren	Spuren	Normale Erythrozytenresistenz.
N. E.	Splenomegalie mit leichter Anämie ohne Ikterus (Morbus Banti).	1,07	—	—	
M. L., 16j.	Kongenitaler achol. Ikterus mit Splenomegalie.	0	Spuren	—	
M. S., 13j.	Kongenitaler achol. Ikterus mit Splenomegalie.	0	—	0	
	Perniziöse Anämie im Stadium schwerer Anämie.				
J. R., 52j.	Anaemia perniciosa mit Ikterus.	0	—	—	
J. W.	Anaemia perniciosa, subikterisches Kolorit.	0	—	—	
F. W.	Anaemia perniciosa.	0,75			
E. H., 52j.	Anaemia perniciosa, subikterisches Kolorit.	0	—	—	

Tabelle X. **Verschiedene Krankheiten.**

Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Urin	Bemerkungen
W. K., 56j.	Paroxysmale Hämoglobinurie (Lues).	0,4	—	—	0	
M. O., 17j.	Status thym. lymphat.	0,8	—	—	0	
J. T., 37j.	Nephritis, Lues.	0,2	—	—	U +	
R. P., 39j	Cystis pancreatica.	0,4	—	—	0	
J. K., 26j	Typhus abdominalis.	1,0	—	—	U+	Fieber.
J. G., 29j.	Malaria, Typhlitis.	0,2	—	—	U+	Fieber.
H. C., 34j.	Gärungsdyspepsie.	0	—	—	0	
S. P., 21j.	Lymphom. colli, Neurose.	0,6	—	—	0	
I. N., 17j.	Infantilismus, Gärungsdyspepsie.	0,5	—	—	0	
A. M., 53j.	Diabetes mellit.*), Tbc. pulm.	2,5	—	—	Saccharum	Gärungsprobe +.
P. M., 61j.	Polycythaemia rubra, Intumescentia hepatis et lienis.	0	—	—	0	
F. S., 45j.	Alimentäre Glykosurie, Neuralgia occipit. cervical.	0,8	1,2	2,1	0	Gärungsprobe +.

*) Im zuckerfreien Stadium.



Tabelle X (Fortsetzung).

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden	Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Urin	Bemerkungen
155	K. W., 42j.	Ca. ventriculi, Anaemia, Intumescentia hepat. et lienis.	0,2	—	—	U +	
156	J. H., 62j.	Ca. ventriculi cum metastas. pancreatis.	3,2 2,1	+	2,0	0	Gärungsprobe +.
157	A. D., 44j.	Symptome von Akromegalie.	0	0	1,5	0	
158	R. A., 58j.	Mächtige retroperitoneale Dermoidzyste mit Verdrängung der Leber.	1,6	0	0	0	
159	R. L., 48j.	Tumor retroperiton. (Paranephritis?).	0,4	—	—	—	Fieber.
160	J.Sch., 44j.	Tbc. granulomat. der Drüsen. Hepar et lien. magn.	2,6	—	1,2	—	Obdukt.: Miliare Tb in Hepar.
161	J. S., 21j.	Lues secund. Exanthem.	1,5, 2,0	0	0	0	
162	L. P., 33j.	Lues secund. Exanthem.	2,1, 3,5 mit Liebig	—	Spuren	0	
163	J. N., 23j.	Angina, Nephritis.	0,8	—	0	—	Fieber.
164	F. P., 45j.	Diabetes mellitus.	2,2	—	+++	Sacchar.	Gärungsprobe +.

Tabelle XI. **Hyperthyreoidismus.**

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden		Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Bemerkungen
165	E. Z.	Lues. Rheumatismus chron. Tabes incip. Hyperthyreoidismus.	1,9	Vergärbar	—	0	
166	A. F., 41j.	Basedow (forme fruste).	16. 6. 1,2 15. 10. 1,8	0,1 Schleimsäure Vergärbar	—	0	
167	L. B., 37j.	Basedow.	2,6	0,6 Schleimsäure	0	0	
168	R. P., 46j.	Basedow (ohne Struma).	9. 10. 1,5 4. 11. 2,4 Keine 12. 11. 3,3 17. 11. 2,3 20. 1. 3,1	Vergärbar do. Schleimsäure Keine Vergärung do. 1,4 Schleimsäure Vergärbar	0	0	Komplette Vergärung
169	A. M.	Basedow.	2,3	Keine Vergärung	—	—	
170	J. M., 50j.	Cor strumos. mit Basedow-Symptomen. Kardiale Dekompens.	3,2	do.	0	0,14	
171	P. F., 20j.	Basedow (ohne Augensymptome).	1,5	—	—	0	
172	M. Sch., 50j.	Basedow.	4,2	Vergärbar	—	—	
173	M. C., 48j.	Cor strumos. (Cyst. fibröse alte Struma).	1,6	Keine Vergärung	—	Spuren	
174	M. J., 38j.	Basedow.	2,1	do.	—	—	
175	R. K., 51j.	Basedow, Pleuritis exsud.	Spuren	—	—	—	
176	M. M., 46j.	Basedow.	4,8	?	0,0	0,1	
177	Th. M., 53j.	Basedow.	1,5	—	—	—	
178	M. D., 25j.	Basedow.	6,5	?	—	—	

Tabelle XII. **Neurosen.**

Nr.	Name	Diagnose	Von 40 g Galaktose ausgeschieden		Von 100 g Lävulose ausgeschieden	Von 100 g Dextrose ausgeschieden	Bemerkungen
79	T. W., 20j.	Vertigo ex aure laesa. Neurosis vasomotor.	16. 10. 2,9 6. 11. 0,5 8. 11. 3,4	Auf 1/4 l Tee Auf 1/2 l Tee Auf 1/4 l Tee	—	—	
80	J. K., 27j.	Hysterie. Vasomotor. Neurose.	2,4	Keine Vergärung	—	—	
81	M. S., 26j.	Hysterie.	0,7	—	—	—	
82	M. Oe., 42j.	Klimakterische Neurose.	0,15	—	—	—	
83	H. W., 15j.	Neurosis vasomotor., Urticaria, Tonsillitis chron.	0,5	—	—	—	
84	J. P., 22j.	Hysterie.	2,7	Vergärbar	—	—	
85	K. J., 22j.	Hysterie.	3,3 2,2	—	—	4,8	
86	K. S., 20j.	Neurose (vagoton. Symptome).	1,0	—	—	—	
87	W. B., 17j.	Neurose.	0,3	—	—	—	
88	E. K., 40j.	Neurasthenie.	1,8	Vergärbar	—	Deutl. Aussch.	

Tabelle XIII. **Galaktoseausscheidung bei gesunden Männern.**

Nr.	Name		Nr.	Name		Nr.	Name	
90	A., 25j.	0,7 g	197	W., 28j.	0,0 g	205	G., 22j.	0,3 g
91	H., 28j.	0,0 g	198	K., 35j.	0,7 g	206	B., 29j.	0,8 g
92	B., 22j.	0,0 g	200	F., 28j.	1,1 g	207	F., 25j.	1,0 g
93	S., 23j.	0,7 g		„ nach stärk. Potus	1,7 g	208	G., 25j.	1,5 g
94	E., 32j.	1,0 g	201	M., 30j.	1,6 g	209	F., 65j.	0,3 g
95	H., 33j.	0,0 g	202	Sch., 23j.	0,5 g	210	D., 41j.	0,7 g
	„ nach stärk. Potus	1,3 g	203	K., 22j.	1,1 g	211	C., 46j.	0,3 g
96	O., 33j.	0,0 g	204	P., 22j.	0,6 g			

XIII.

Zur Bewertung der Neurasthenie-Diagnose nach objektiven Merkmalen

(des gesteigerten Kniereflexes, des vasomotorischen Nachrötens, des Augenlidzitterns, Zungenzitterns, Fingerzitterns, der erhöhten Pulsfrequenz).

Von

Geh. San.-Rat Dr. **O. Schellong.**

Dass die Diagnose der Neurasthenie auf unsicheren Füssen ruht, wird von allen Autoren zugegeben; und diese Tatsache ist sehr zu bedauern, nicht allein deswegen, weil das Wort Neurasthenie gewiss häufig missbräuchlich angewandt wird, sondern mehr noch deshalb, weil der Neurastheniker erst einmal zum Kranken ärztlich abgestempelt, für sein egozentrisches Denken die oftmals erwünschte und gesuchte Grundlage findet. Vermöge seiner bisweilen ins Uferlose gehenden Ansprüche wird er dann häufig eine Last für staatliche und kommunale Betriebe, Krankenkassen, Versicherungsgesellschaften und private Unternehmen.

Dass unsere soziale Gesetzgebung und die gesteigerten sozialen Bestrebungen der Jetztzeit der Neurasthenie Vorschub leisten, ist den Aerzten schon lange nicht mehr zweifelhaft geblieben[1]), soll aber hier nicht weiter ausgeführt werden.

Gehen wir auf die Neurastheniediagnose näher ein! Wir stellen dieselbe auf Grund des psychischen und körperlichen Eindrucks eines Menschen mit Zuhilfenahme einiger somatischer Merkmale. Was wir aber damit nachweisen, ist nicht eigentlich die Neurasthenie selbst, sondern die stärkere nervöse Erregbarkeit, welche dem Neurastheniker mitunter anhaftet, mitunter auch fehlt.

Ohne Zweifel besitzt der erfahrene Arzt den geschulten Blick für manche Eigentümlichkeiten des Neurasthenikers; die Art, wie sich jemand bei dem Arzt einführt, wie er spricht, lacht, sich räuspert, wie er fragt, die Bewegungen, Gestikulationen, die Mimik, Erröten, Erblassen, Schwitzen usw. geben wohl häufig ein richtiges Bild des nervös erreg-

1) Auch heute gilt noch, was Moltke in den Briefen an seine Mutter schreibt: „Not und Elend sind unentbehrliche Elemente in der Weltordnung; was wäre aus der menschlichen Gesellschaft geworden, wenn dieser harte Zwang nicht zum Denken und Handeln triebe!"



baren Menschen. Aber wie leicht ist der Arzt dabei auch der Täuschung ausgesetzt! Die beobachtete Erregung ist häufig nichts weiter als ein vorübergehender Vorgang gewesen; welcher Arzt kennt nicht jene stereotypen Redewendungen, mit welchen aufgeregte Untersuchungspersonen ihre Aufgeregtheit zu entschuldigen pflegen; bald sind sie zu schnell gegangen, bald sind sie „stets" aufgeregt, wenn sie zum Arzt kommen u. a.; oder welcher Arzt wollte in Abrede stellen, dass er bei manchen Gelegenheiten, z. B. bei einer ersten Begegnung mit autoritativen Persönlichkeiten, nicht selbst einmal einem ausgesprochenen Erregungszustand unterworfen gewesen wäre! Den gleichen Erregungszustand darf man aber mit um so grösserem Recht bei denjenigen Personen voraussetzen, welche den Arzt in einer so überaus wichtigen Angelegenheit aufsuchen, wie sie beispielsweise die Ausstellung eines Befundzeugnisses ist, oftmals eines Zeugnisses, von dessen Inhalt ihre ganze Existenz abhängt. Man versetze sich nur in die Psyche der vielen querulierenden Beamten und Angestellten, deren Unbotmässigkeiten und Ausschreitungen oftmals schlimmster Art durch ein ärztliches Zeugnis wie mit dem Mantel der Liebe zugedeckt werden sollen, oder deren Begehrlichkeit in irgendeiner Weise durch das Attest gestützt werden soll! Bei diesen Personen verfällt leicht in Irrtum der Arzt, welcher ihnen Krankheitsatteste ausstellt.

Umgekehrt gibt es Personen, welche bei der ersten Begegnung mit dem Arzt keineswegs den Eindruck ungewöhnlich nervös erregbarer, im Gegenteil denjenigen ungewöhnlich ruhiger Menschen hervorrufen und zweifellos Neurastheniker sind. Diese sind eben imstande, sich in Sprache, Bewegung, Geste, Mimik zu bezwingen. Bei diesen verfällt umgekehrt der Arzt leicht in Irrtum, welcher ihnen Gesundheitszeugnisse gibt.

Alles drängt also darauf hin, die Neurastheniediagnose auf eine mehr objektive Basis zu stellen. Wir begegnen diesem Versuch seit Jahr und Tag in vielen neurologischen Gutachten; als charakteristische, objektive Merkmale der Neurastheniker finden wir da notiert: lebhafte Pupillen- und Patellarreflexe, Händezittern, Schweisssekretion, auch lebhaftes vasomotorisches Nachröten (Dermographie), Pulsbeschleunigung, Augenlidzittern und Fingerzittern. Andere Autoren legen den somatischen Merkmalen wiederum keine Bedeutung bei; wie weit dieselben imstande sind, die Neurastheniediagnose zu stützen, soll auch hier untersucht werden.

Vorausgeschickt muss werden: Jeder Praktiker sieht Neurastheniker, bei welchen die erwähnten Merkmale nahezu fehlen, und andererseits Menschen ohne jeden Neurasthenieverdacht, bei welchen jene Zeichen sehr ausgesprochen vorhanden sind; dass sie somit nicht absolut beweisend sein können, ist schon von vornherein anzunehmen. Tatsächlich begegnet man auch durchaus nicht selten den Fällen, wo zwei einwandfreie Aerzte ein und derselben Person, welche unmittelbar hinter-



einander von ihnen untersucht wurde, neurasthenische und nichtneurasthenische Symptome bescheinigen. Hier wird demnach auch der individuellen Auffassung des Arztes ein bedenklich weiter Spielraum eingeräumt.

Es wäre indessen schon von erheblicher Beweiskraft, wenn wenigstens regelmässig ein überwiegendes Vorhandensein der erwähnten neurasthenischen Merkmale beim Neurastheniker anzutreffen wäre, und wenn umgekehrt beim Nervengesunden die Merkmale in der gleichen Weise vermisst würden.

Die Untersuchungen darüber kann man in verschiedener Weise vornehmen; ich habe sie in der Weise durchgeführt, dass ich

1. eine möglichst grosse Anzahl von anscheinend nervengesunden Personen auf das Vorkommen von den erwähnten nervösen Merkmalen prüfte,
2. dass ich die offenbar nervös erregbaren Personen den augenscheinlich nervenstumpfen gegenüberstellte (Tabelle B u. C),
3. dass ich eine Anzahl von Personen auf die Konstanz der nervösen Merkmale hin prüfte (Tabelle D),
4. dass ich bei verschiedenen Personen sehr hohe Grade der einzelnen nervösen Merkmale und umgekehrt sehr geringe Grade derselben mit den übrigen angetroffenen Merkmalen in Vergleich stellte und aus den sich ergebenden Gruppierungen Schlüsse zu ziehen suchte (Tabelle E u. F, G u. H, J, K).

Ich komme dabei auf eine in der Med. Klinik, 1912, veröffentlichte Arbeit zurück. Damals habe ich bereits die Merkmale der Nervosität bei einem grösseren Material von anscheinend nervengesunden Personen durchgeprüft. Die Untersuchungspersonen waren Bewerber für den Postdienst, verschiedenen Alters und Geschlechts, welche mich zwecks Erlangung eines Gesundheitszeugnisses aufsuchten und dasselbe fast ausnahmslos erhielten. Ohne auf die Einzelheiten hier nochmals einzugehen, so hatte ich damals festgestellt:

unter	500	Personen	gesteigerte Kniereflexe	85 pCt.
„	500	„	schnelles vasomotorisches Nachröten	56 „
„	1000	„	lebhafte Pulsfrequenz (über 88) . .	35 „
„	224	„	Augenlidzittern	70 „
„	219	„	Zungenzittern	33 „
„	217	„	Fingerzittern (bei Spreizung) . .	26 „

Ganz nach den gleichen Gesichtspunkten habe ich jetzt die Untersuchungen bei **weiteren 300 Bewerbern für den Postdienst** fortgeführt und bin dabei zu Resultaten gelangt, über die ich hier berichte. Zum Verständnis derselben schicke ich das Folgende voraus: Wenn ich die Anzeichen erhöhter Nervenerregbarkeit weiterhin schlechtweg **Nervenzeichen** nenne, so verstehe ich darunter positive Aeusserungen der Nervenerregbarkeit, also gesteigerte Kniereflexe (= 2), schnell ein-



setzendes vasomotorisches Nachröten nach 1—4 Sekunden (durch die Sekundenzahl ausgedrückt!), Zungenzittern, Augenlidzittern, Fingerzittern (Grade 1 und 2) und Pulsfrequenzen von 88 und mehr. Nervenzeichen wurden nicht als vorliegend erachtet, bei Kniereflex = 1, vasomotorisches Nachröten bei 6 und mehr Sekunden (durch die Sekundenzahl ausgedrückt), Zungenzittern 0, Augenlidzittern 0, Fingerzittern 0 und Pulsfrequenzen unterhalb 88.

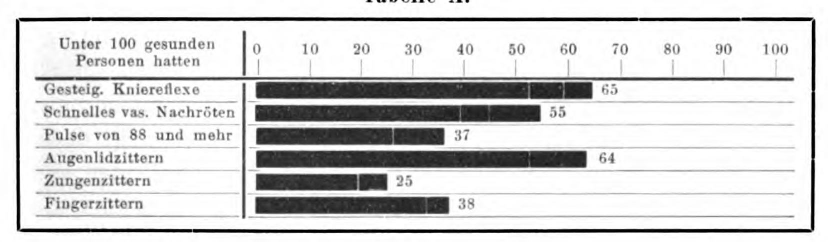
Unter den so untersuchten 300 gesunden Personen fand ich dieses Mal: gesteigerte Kniereflexe 30 pCt., schnelles vasomotorisches Nachröten 55 pCt., lebhafte Pulsfrequenz 41 pCt., Augenlidzittern 59 pCt., Zungenzittern 20 pCt., Fingerzittern 47 pCt.

Die Zahlen stimmen in bezug auf das vasomotorische Nachröten mit den früher gefundenen vollkommen überein; gesteigerte Kniereflexe, Lidzittern, Zungenzittern sind seltener notiert, lebhafte Pulsfrequenzen und Fingerzittern sind häufiger notiert als das erste Mal.

Die mittleren Zahlen aus beiden Zusammenstellungen ergeben nunmehr das folgende Bild (siehe Tabelle A):

unter 800	Personen	(: 518)	gesteigerte Kniereflexe	65 pCt.
„ 800	„	(: 441)	schnelles vasomotorisches Nachröten	55 „
„ 1300	„	(: 486)	frequente Pulse von 88 und mehr .	37 „
„ 524	„	(: 336)	Augenlidzittern	64 „
„ 519	„	(: 132)	Zungenzittern	25 „
„ 517	„	(: 198)	Fingerzittern	38 „

Tabelle A.



Das sind hinlänglich grosse Zahlen, um daraus einige Schlüsse ziehen zu können. Gesteigerte Kniereflexe (65 pCt.), Augenlidzittern (64 pCt.) und schnelles vasomotorisches Nachröten (55 pCt.) gehören zu den allergewöhnlichsten Merkmalen gesunder Untersuchungspersonen und sind deshalb für die Diagnosestellung der krankhaften Nervenerregbarkeit bzw. Neurasthenie an sich nicht verwertbar. Fingerzittern, Zittern der ausgestreckten Zunge und Pulsfrequenzen von über 88 werden bei gesunden Personen zwar seltener angetroffen, immerhin noch bei 38, 25 und 37 pCt. derselben, so dass Schlussfolgerungen daraus ebenfalls nur mit äusserster Vorsicht gezogen werden dürfen. In jedem Falle — das muss mit Bestimmtheit ausgesprochen werden — entbehrt das einzelne Nervenzeichen für sich jeder pathognostischen Bedeutung für die Neurastheniediagnose.



Solche Bedeutung könnte dasselbe aber möglicherweise in Verbindung mit anderen Nervenzeichen erlangen, worüber die **Tabellen B und C** Auskunft geben sollen.

In diesen Tabellen habe ich 20 meiner Untersuchungspersonen, welche mir ihrem Wesen nach besonders nervenerregbar erschienen, anderen 20 Personen gegenübergestellt, bei welchen ich einen ungewöhnlich geringen Grad von Erregbarkeit, also geradezu Nervenstumpfheit glaubte.

Ich fand bei den anscheinend Nervenerregbaren, wenn ich alle, auch die geringfügigen Grade der Nervenzeichen mit berücksichtige (siehe Tabelle B)

(13)	bei 4 Personen je 1 Nervenzeichen			
	„ 4 „ „ 2 „			
	„ 5 „ „ 3 „			
(7)	„ 2 „ „ 4 „			(= Nervenerregte)
	„ 2 „ „ 5 „			
	„ 3 „ „ 6 „			

Hingegen fand ich bei den deutlich Nervenstumpfen, unter den gleichen Gesichtspunkten (siehe Tabelle C)

	bei 4 Personen je 0 Nervenzeichen	(= Nervenstumpfe)
(15)	„ 3 „ „ 1 „	
	„ 7 „ „ 2 „	
	„ 5 „ „ 3 „	
(1)	„ 1 „ „ 4 „	(= Nervenerregte)

Es stehen demnach 13 Personen der Gruppe B, bei welchen 1 bis 3 Nervenzeichen vorhanden waren, 15 gleichen Personen der Gruppe C gegenüber. Das hebt sich praktisch auf. Dagegen übertraf mit 4 und mehr Nervenzeichen die Gruppe B die andere Gruppe ganz offensichtlich (7 : 1), während wiederum bei den 20 Nervenstumpfen viermal Nervenzeichen überhaupt fehlten. Daraus lässt sich vielleicht doch der Schluss ableiten, welcher auch dem Eindruck entspricht, den ich mit der Zeit über diese Dinge gewonnen habe:

Wo gar keine Nervenzeichen bemerkt werden, da handelt es sich um nervenstumpfe (nicht neurasthenische) Personen; wo sich 4 und mehr Nervenzeichen in ausgesprochenen Graden zusammen vorfinden, da darf man mit einiger Wahrscheinlichkeit erheblich erregbare, möglicherweise neurasthenische Personen annehmen. 1–3 Nervenzeichen bei einer Person beweisen hingegen gar nichts. Am deutlichsten kommt sodann — das lehren die Tabellen weiter — die Nervenerregbarkeit im Zungenzittern zum Ausdruck, danach gleichmässig sowohl im Fingerzittern, als auch in erhöhter Pulsfrequenz, während die übrigen Nervenzeichen, d. i. der gesteigerte Kniereflex, das Augenlidzittern und das vasomotorische Nachröten, an Bedeutung zurückstehen.

Die weitere Frage ist zu stellen: Sind die Nervenzeichen bei einem und demselben Individuum konstant in ungefähr der gleichen Stärke anzutreffen, oder kommen Schwankungen vor und wirken



hier äussere Umstände, körperliche und seelische Beeinflussungen usw. mit? Der Frage liesse sich auch experimentell unschwer näher kommen. Ich habe mich damit begnügt, aus meinem Journal Aufzeichnungen von Personen zusammenzustellen, welche von mir zu zwei verschiedenen Zeiten untersucht worden waren. Zwischen der einen und der anderen Untersuchung lag ein Zwischenraum von einigen Monaten bis zu $1^1/_2$ Jahren (einmal 3 Jahre). Es waren 25 Untersuchungspersonen, deren Ergebnisse in der **Tabelle D** enthalten sind. Es ist immerhin bemerkenswert, dass die Ergebnisse beider zeitlich auseinanderliegender Untersuchungen nicht so sehr divergieren, im Gegenteil in der grossen Mehrzahl miteinander übereinstimmen, wobei die kleineren Abweichungen, soweit dieselben der Methode zur Last gelegt werden können, nicht gezählt wurden. Uebereinstimmende Werte ergaben: der Kniereflex 18 mal (72 pCt.), das vasomotorische Nachröten 19 mal (76 pCt.), Zungenzittern 20 mal (unter 22 Personen = 91 pCt.), Augenzittern 18 mal (unter 22 Personen = 82 pCt.), Fingerzittern 20 mal (unter 22 Personen = 91 pCt.), Pulsfrequenz 17 mal (68 pCt). Danach erscheint die Pulsfrequenz den weitesten Schwankungen unterworfen; beim Kniereflex, vasomotorischen Nachröten und Augenzittern kamen bei 28, 24 und 18 pCt. der zweimal Untersuchten erhebliche Unterschiede vor; beim Zungenzittern und Fingerzittern dagegen nur bei 9 pCt. derselben. Auch hieraus lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit folgern, dass das Zungenzittern und das Fingerzittern für die Nervenprüfung am ehesten verwertbar sind.

Betrachten wir nunmehr die einzelnen Nervenzeichen[1]) für sich in bezug auf ihren absoluten und ihren relativen Wert für die Diagnose der Nervenerregbarkeit.

1. Vasomotorisches Nachröten.

Das vasomotorische Nachröten ist, wenn man die Schnelligkeit, mit welcher das Phänomen bei den Untersuchungspersonen in Erscheinung tritt, ziemlich gut zu differenzieren und gehört deshalb, wenigstens hinsichtlich der Beobachtung, zu den zuverlässigeren Nervenmerkmalen.

Zu meinem Bedauern habe ich erst nach dem Erscheinen meiner ersten Publikation über das vasomotorische Nachröten die darüber vorhandene Literatur kennen gelernt. Sie ist nicht sehr umfangreich und lässt sich hier in Kürze nachholen. Man hat zu Anfang lediglich den höheren Graden dieses Hautphänomens, der Quaddel (Urticaria factitia), Beachtung geschenkt. Fälle, wo bei Personen durch Ueberstreichen der Haut Quaddelleisten hervorgerufen werden konnten, beschrieb wohl als erster Dujardin-Beaumetz (1879); dem reihten sich weitere Fälle an von Jankowsky (1887), Féré und Lamy (1889), von welchen auch das Wort Dermographie herrührt, ferner von Alt (1892), Barthélemy (1892), Unna (1893) und Pick (1895). Da diese Autoren das Hautphänomen bei weiblichen Personen mit Parästhesien und anderen nervös-hysterischen Merkmalen beobachteten, so waren sie geneigt, die Quaddelbildung, Dermographie als ein Zeichen der nervösen Erkrankung anzusehen. Aber diese Annahme suchte schon Falk (1901) zu entkräften. Es gelang

1) Siehe darüber auch meine Arbeit in der Med. Klinik. 1912. Nr. 47.

ihm zwar, bei 23 unter 500 Patienten der Breslauer medizinischen Poliklinik die Urticaria factitia ebenfalls hervorzurufen; er konnte indessen darauf hinweisen, dass 7 dieser Personen an Lungenaffektionen, 5 an Herzkrankheiten, 6 an verschiedenen anderen Krankheiten und nur 5 an Nervenkrankheiten litten; bei 83 seiner Personen waren ferner Andeutungen der Quaddelbildung vorhanden; bei dem Rest von 394 Personen konnte er das einfache vasomotorische Reizphänomen der Haut notieren, so dass er also schliesslich bei jeder der 500 Untersuchungspersonen eine positive, nur graduell verschiedene Reaktion gehabt hat. Während Falk aber noch den Begriff der Dermographie für die Urticaria factitia reservierte, finden wir dann in der Folge das Wort Dermographie ganz allgemein für die Bezeichnung der Reizrötung der Haut überhaupt im Gebrauch. Diese Wandlung des Begriffs tritt uns zuerst in einer Arbeit von A. Strusberg (1905) entgegen. Auch er hat an einem aus Männern, Frauen und Kindern zusammengesetzten Material von 244 Personen den Zusammenhang zwischen dem vasomotorischen Nachröten und den funktionellen Neurosen zu ergründen gesucht und dabei, ebenso wie später ich, nicht die Intensität des Hautphänomens, sondern die Schnelligkeit in dem Eintreten der Reizröte zum Massstab genommen. Er gelangt zu dem Resultat, dass die Reizröte bei Nervösen etwas schneller — in 7,08 Sekunden — als bei Nervengesunden — in 9,95 Sekunden — in Erscheinung tritt, ohne dass er diesem Unterschiede eine wesentliche Bedeutung beimisst. Auch Städtler erklärt in seiner Inauguraldissertation (1907) den mehr oder weniger ausgesprochenen Dermographismus für die Diagnose der funktionellen Neurose für „völlig wertlos".

Ich habe dann selbst (1912) das vasomotorische Nachröten an gesunden Personen, welche mich zwecks Erlangung eines Gesundheitszeugnisses für den Postdienst aufsuchten, nachgeprüft, und zwar unter Zuhilfenahme von Untersuchungen bei Neugeborenen, Kindern und Greisen, und bin zu der Ueberzeugung gelangt, dass dieses Phänomen nichts weiter als eine allen Menschen eigentümliche Hautreaktion, also eine physiologische Reaktion, eine Art Abwehrbewegung der Hautgefässe darstellt. Interessant und wichtig erschien mir dabei der Umstand, dass zwischen der Applikation des Hautreizes und dem Hervortreten der Hautröte bei den verschiedenen gesunden Menschen allerdings sehr erhebliche Zeitunterschiede beobachtet werden können; bei Kindern betrugen dieselben mitunter 20—25 Sekunden; bei manchen Erwachsenen trat die Röte blitzschnell, schon nach einer Sekunde in Erscheinung. Das sind also durchaus individuelle Schwankungen, aus welchen man an und für sich keineswegs berechtigt ist, auf eine Pathognostizität des Phänomens zu schliessen. Ich bezeichnete das Phänomen als sehr schnell, wenn die Röte 1—3 Sekunden zu ihrem Eintritt brauchte, schnell, wenn 4—5 Sekunden verliefen, langsam, wenn die Röte erst nach 6 und mehr Sekunden in Erscheinung trat.

Die jüngste recht ausführliche Studie über das vasomotorische Nachröten von L. R. Müller (1913) beschäftigt sich nicht vorwiegend mit der Schnelligkeit im Ablauf des Nachrötens, stellt dagegen einen bemerkenswerten Versuch dar, die verschiedenen Aeusserungen des vasomotorischen Nachrötens unter die bestimmten Gesichtspunkte der weissen Dermographie, roten Dermographie (die übliche Form!), des irritativen Reflexerythems und der Dermographia elevata (= Urticaria scripta) zu rubrizieren. Die drei ersten Formen können unter Umständen bei jedem Menschen hervorgerufen werden, durch verschiedene Reizformen, nämlich den leisen Strich, den starken Strich und den schmerzhaften Strich oder Stich; die vierte Form bleibt ein Unikum. Aber das Vorhandensein des Dermographismus in allen diesen Formen beweist auch nach Müller nichts besonderes; „lebhafte vasomotorische Erregbarkeit ist ebensowenig wie lebhaftes Pupillenspiel ein neuropathisches Zeichen"; nur aus dem Fehlen der einen Form (irritatives Erythem) könnten unter Umständen Rückschlüsse auf Störungen im Ablauf des Rückenmarksreflexbogens, z. B. nach Traumen, gezogen werden.



Bei meinen gegenwärtigen Untersuchungen habe ich, ebenso wie bei meinen früheren, nur die Haut**röte** ins Auge gefasst und zwar nur hinsichtlich der Schnelligkeit, mit welcher dieselbe auf den Reiz erfolgte. Von den 300 gesunden Bewerbern für den Postdienst habe ich bei 57 vasomotorisches Nachröten von 1—3 Sekunden, bei 161 vasomotorisches Nachröten von 1—5 Sekunden, bei den übrigen 139 Personen langsames vasomotorisches Nachröten von 6 Sekunden und mehr notiert.

Es würde zu weit führen, wollte ich meine Tabellen hier in extenso wiedergeben. Es genügt, aus meinen 300 Notierungen die besonders hohen und die besonders niedrigen Zahlen herauszunehmen und zu bewerten, während ich wohl mit Recht annehme, dass die in der Mitte gelegenen Zahlen für etwaige Schlussfolgerungen am wenigsten geeignet erscheinen. Auch schon bei flüchtiger Betrachtung der **Tabellen E und F**[1]) wird ohne weiteres ersichtlich, dass das schnelle vasomotorische Nachröten keineswegs regelmässig verbunden auftritt mit einer grossen Anzahl anderer Nervenzeichen, und umgekehrt, dass der langsame Eintritt der vasomotorischen Röte sich gerade immer bei denjenigen Personen vorfindet, bei welchen auch andere Nervenzeichen fehlen; bei den extremen Fällen — vasomotorisches Nachröten nach einer Sekunde (Tabelle E) und vasomotorisches Nachröten nach 12 Sekunden (Tabelle F) — sehen wir z. B. genau das Gegenteil von dem, was wir erwarten würden.

Betrachten wir die Tabelle E für sich, so finden wir bei den 57 Personen, welche „sehr schnell" nachröteten, als weitere positive Nervenzeichen noch notiert: lebhafte Kniereflexe bei 22 (**38,6** pCt.), Zungenzittern bei 11 (**19** pCt.), Lidzittern bei 20 (**35** pCt.), Fingerzittern bei 21 (**36,8** pCt.), Pulsfrequenz von 88 und mehr bei 32 (**56** pCt.).

Bei den **41** Personen der Tabelle F hingegen, welche auffällig langsam nachröteten, wurden gleichzeitig vermerkt: erhöhte Kniereflexe bei 9 (**22** pCt.), Zungenzittern bei 6 (**14,6** pCt.), Lidzittern bei 12 (**29** pCt.), Fingerzittern bei 8 (**19** pCt.), erhöhte Pulsfrequenz bei 16 (**39** pCt.).

Ein Vergleich der Ergebnisse beider Tabellen lehrt demnach, dass da, wo auffällig schnelles vasomotorisches Nachröten in Erscheinung tritt, sich allerdings zahlreicher auch andere Nervenzeichen bei den Untersuchungspersonen vorfinden, während bei Personen, welche langsam vasomotorisch nachröten, auch die anderen Zeichen in geringerer Häufigkeit vorzukommen pflegen. Als ein brauchbares Nervenzeichen tritt uns hier wieder das Fingerzittern entgegen, welches bei der Gruppe E fast doppelt so häufig notiert wurde, wie bei Gruppe F.

Auch in anderer Beziehung können wir beide Tabellen gegeneinander in Vergleich stellen. Gesetzt, die oben abgeleitete Annahme wäre zutreffend, dass zwar das einzelne Nervenzeichen als solches nichts aussagt,

1) Wo mir nach dem sonstigen Eindruck Nervosität vorhanden zu sein schien, oder nicht vorhanden zu sein schien, habe ich in den Tabellen die Zusätze N, N? oder „kein N" gebraucht.



dass hingegen eine Summe von vorhandenen Nervenzeichen, z. B. 4 und mehr miteinander vereinigt, eine Person als nervös erregbar kennzeichnen würde, so würden sich folgende Kombinationen ergeben.

In Tabelle E waren (ausser dem vasomotorischen Nachröten) noch weitere Nervenzeichen vorhanden:

	0	bei	11 Personen	
je	1	"	15 "	
"	2	"	14 "	
je	3	bei	8 Personen	= 17 (29 pCt.)
"	4	"	5 "	
"	5	"	4 "	

In Tabelle F waren Nervenzeichen vorhanden:

0	bei	10 Personen	
1	"	17 "	
2	"	9 "	
3	"	4 "	
4	bei	0 Personen	= 1 (2,4 pCt.)
5	"	1 "	

Lassen wir das gleichzeitige Vorhandensein von 1—3 Nervenzeichen ausser Betracht und rechnen die nervöse Erregbarkeit erst bei dem Zusammentreffen von 4 und mehr Nervenzeichen, so hätten wir in Tabelle E 17 Personen (29 pCt.), in Tabelle F 1 Person (2,4 pCt.) der Klasse der nervös Erregbaren zuzuschreiben.

2. Pulsfrequenz.

Obwohl die Pulse bei ein und derselben Person grossen Schwankungen unterliegen, so kann man, einheitliche Untersuchung vorausgesetzt, die Pulsfrequenzen doch einigermassen zuverlässig miteinander in Vergleich setzen. Ich habe die Pulszählung regelmässig zum Schluss einer Körperuntersuchung und zwar im Sitzen der Untersuchungsperson vorgenommen[1]). Ich lasse die mittleren Pulswerte hier wiederum ausser Betracht und beschäftige mich ausschliesslich mit den hohen Pulsziffern von 100 und mehr Pulsen **(Tabelle G)** und den niedrigen Pulsziffern von 72 und darunter **(Tabelle H).** Hohe Pulse über 100 hatten unter 300 Personen 51, niedrige Pulse unter 72 hatten unter 300 Personen 50; beide Gruppen sind also zu etwa 17 pCt. gleichmässig vertreten.

In der Gruppe G fanden sich ausser der hohen Pulsfrequenz noch weitere Nervenzeichen:

	0	bei	14 Personen	39
je	1	"	14 "	
"	2	"	11 "	
je	3	bei	8 Personen	12 (= 24 pCt.)
"	4	"	2 "	
"	5	"	2 "	

1) Ueber manche Beeinflussungen der Pulszählung durch verschiedene Momente siehe Med. Klinik. 1912. Nr. 47.

Demgegenüber boten die Personen mit niedrig frequenten Pulsen (Gruppe H) folgendes Bild; es waren weitere Nervenzeichen vorhanden:

	Nervenzeichen		Personen	Summe
	0 bei	18	Personen	49
je	1 „	21	„	
„	2 „	10	„	
„	3 „	0	„	
je	4 bei	1	Person	1 (= 2 pCt.)

Nach meinem Schema, wonach ich nervöse Erregbarkeit eventuell als vorliegend erachte, wenn 4 Nervenzeichen gleichzeitig bei einer Person vorhanden sind, ständen also hier 24 pCt. nervös Verdächtigen der Gruppe G nur 2 pCt. nervös Verdächtige der Gruppe H gegenüber.

So betrachtet, würde den hohen Pulsen von 100 und mehr immerhin eine gewisse Bedeutung zukommen.

3. 4. Augenlidzittern; lebhafter Kniereflex.

Das Augenlidzittern der geschlossenen Augenlider ist ein ganz gewöhnliches Vorkommnis, stellt sich bei gesunden Personen in mehr oder minder vorhandener Deutlichkeit in 64 pCt. ein, ist also ebenso vulgär, wie der lebhafte Kniereflex mit 65 pCt. Folgerungen lassen sich aus beiden Phänomenen wohl nur ziehen, wenn sie in Verbindung mit anderen Nervenzeichen vorkommen, wobei die letzteren sogar überwiegen müssen.

5. Zungenzittern.

Das Zungenzittern der ausgestreckten Zunge ist nicht leicht einwandfrei zu beobachten. Lebhaftes Zittern ist freilich ohne weiteres erkenntlich; hingegen sieht man an der ausgestreckten Zunge öfters Bewegungen, welche dem Zittern ähnlich sind. Auch macht es einen Unterschied, ob die Untersuchungsperson die Zunge beim Ausstrecken spitz oder flach herausstreckt. Das Letztere war bei meinen Beobachtungen die Regel. Unter 300 Personen bestand Zungenzittern zu 25 pCt., also nicht gerade häufig. Ausgesprochenes Zungenzittern (1 und 2) bestand sogar nur bei 10 pCt. der Untersuchten.

In **Tabelle J** sind 29 Personen, welche lebhaftes Zungenzittern aufwiesen, auch mit ihren anderen Nervenzeichen eingetragen.

Es stellt sich heraus, dass 14 Personen noch 0 bis 2 weitere Nervenzeichen hatten, 15 Personen dagegen noch 3 bis 5 weitere Nervenzeichen darboten, also nach unserem Schema als eventuell nervös erregbare Menschen angesprochen werden konnten. *Lebhaftes Zungenzittern bedeutet demnach etwa schon in der Hälfte der Fälle* (50 pCt.) *Nervenerregbarkeit.* Es kombiniert sich dann am häufigsten mit erhöhter Pulsfrequenz und Fingerzittern, seltener mit den übrigen Nervenzeichen.

6. Fingerzittern (s. Tabelle K).

Das Fingerzittern der gespreizten Finger bei ausgestrecktem Arm findet sich in den ausgesprochenen Graden (2) verhältnismässig selten,



nämlich unter 300 Untersuchten nur 11 mal, das ist gleich 3,7 pCt. Die Untersuchten waren im allgemeinen frei vom Verdacht des Alkoholismus. Darunter befindet sich z. B. ein 16jähr. Freiwilliger und 2 junge Damen.

Von der Betrachtung der Tabelle K scheidet eine Person, bei welcher die Pulsfrequenz nicht notiert wurde, aus; bei den 10 verbleibenden fanden sich ausser dem starken Fingerzittern von weiteren Nervenzeichen:

je 1 bei 4 Personen
„ 2 „ 1 Person

je 3 bei 1 Person
„ 4 „ 2 Personen
„ 5 „ 2 „
} 5 (= 50 pCt.)

Man kann also daraus schliessen, dass von den Personen mit starkem Fingerzittern etwa die Hälfte den Verdacht der nervösen Erregbarkeit rechtfertigten.

Zusammenfassendes Ergebnis.

1. Für die objektive Diagnose der Neurasthenie[1]) sind die dafür angeführten Merkmale des gesteigerten Kniereflexes, des schnellen vasomotorischen Nachrötens, der erhöhten Pulsfrequenz, des Augenlid-, des Zungen- und des Fingerzitterns an und für sich

1) Anmerkung: Die Behörden, veranlasst durch die ungünstigen Erfahrungen, welche sie fortgesetzt mit ihren neurasthenischen Beamten machen, haben ein dringendes Interesse, schon vor der Anstellung der Beamten festgestellt zu sehen, ob dieselben neurasthenisch sind oder zur Neurasthenie disponieren. Sie sind infolgedessen z. T. dazu übergegangen, bei der Aufnahmeuntersuchung die Frage zu formulieren: „Liegt Nervenschwäche (Neurasthenie) vor?" Diese Frage ist bei nur flüchtiger Bekanntschaft des untersuchenden Arztes mit der Untersuchungsperson natürlich sehr schwer zutreffend zu beantworten. Trotzdem wurde sie, wie ich mich mehrfach überzeugt habe, bejahend beantwortet mit dem Hinweis, dass z. B. lebhaftes vasomotorisches Nachröten oder Augenlidzittern oder lebhafte Kniereflexe beständen. Nach meinen vorliegenden Untersuchungen wird aber damit einem Teil der Bewerber tatsächlich Unrecht getan. Zweckmässiger könnte schon gefragt werden: „Liegt erhöhte Nervenerregbarkeit vor." Man tut aber am besten und trägt zugleich unserer noch unvollkommenen Kenntnis über diese Dinge am meisten Rechnung, wenn etwa die folgende ganz bestimmte Fragestellung formuliert wird:

(Feststellung der Nervenerregbarkeit.)

Wie sind die Kniereflexe (nicht vorhanden, vorhanden, lebhaft)?
Wie ist das vasomotorische Nachröten (langsam, schnell)?
Nach wie viel Sekunden tritt es in Erscheinung?
Besteht Augenlidzittern (nicht vorhanden, gering, lebhaft)?
Besteht Zungenzittern (nicht vorhanden, gering, lebhaft)?
Besteht Fingerzittern (nicht vorhanden, gering, lebhaft)?
Welches ist die Pulsfrequenz nach Abschluss der Untersuchung (im Stehen, im Sitzen)?

Die Bewertung dieser Einzelergebnisse könnte dann gemäss meiner obigen Darlegung über die Nervenzeichen (siehe S. 202/3) erfolgen: 4 positive Ergebnisse, unter denselben besonders das Zungenzittern und das Fingerzittern und die erhöhte Pulsfrequenz, würden den Verdacht der erhöhten Nervenerregbarkeit rechtfertigen.



wertlos, da sie sich bei einem erheblichen Prozentsatz aller gesunder Untersuchungspersonen vorfinden (s. Tabelle A, S. 203). Wo jedoch mehrere derselben, etwa 4, vereinigt auftreten, lässt sich mit Wahrscheinlichkeit auf eine erhöhte Nervenerregbarkeit schliessen, wie solche bei den Neurasthenikern allerdings häufig angetroffen wird. Einen strikten Beweis für das Vorhandensein der Neurasthenie liefern dieselben auch dann nicht. Es ist deshalb von diesen Merkmalen bei der Neurasthenie-Diagnose am besten ganz abzusehen.

2. Lebhaftes Zungenzittern rechtfertigt die Annahme der erhöhten Nervenerregbarkeit etwa bei 50 pCt. der Untersuchungspersonen, lebhaftes Fingerzittern ebenfalls bei 50 pCt. derselben, sehr schnelles vasomotorisches Nachröten nur bei 29 pCt., hohe Pulsfrequenzen von 100 und mehr nur bei 24 pCt. der Untersuchungspersonen.
3. Dem Augenlidzittern und dem lebhaften Kniereflex kommt für die Diagnose der Nervenerregbarkeit die allergeringste Bedeutung zu.

Literatur.

1) Dujardin-Beaumetz, „Femme autographique". L'union médic. 1879. — 2) Jankowsky, Ueber das vasomotorische Reizphänomen mit spezieller Berücksichtigung der Uricaria factitia. Inaug.-Diss. Breslau 1887. — 3) A. Féré et Lamy, La dermographie; nouvelle Iconographie de la Salpétrière. 1889. Nr. 6. — 4) Alt, Ein Fall von Urticaria factitia. Münch. med. Wochenschr. 1892. — 5) Barhélemy, Du dermographisme. Dermatol.-Kongr. Wien 1892. — 6) Unna, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1893. — 7) Pick, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1895. — 8) Falk, H., Beitrag zum Studium des Dermographismus. Inaug.-Diss. Breslau 1901. — 9) Strusberg, H., Ueber die Bedeutung der Dermographie für die Diagnose funktioneller Neurosen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. — 10) Städler, H., Ueber den diagnostischen Wert des Dermographismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1907. — 11) Schellong, O., Einiges über Albuminurie, Pulsfrequenz, vasomotorisches Nachröten, Augen-, Zungen-, Händezittern usw.; nach Untersuchungen an Gesunden. Med. Klinik. 1912. Nr. 47. — 12) Müller, L. R., Studien über den Dermographismus und dessen diagnostische Bedeutung. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1913. Bd. 47 u. 48.

Tabellen B—K vgl. die folgenden Seiten.



Tabelle B.[1] 20 nervös Erregbare.

Kniereflex	Vasomot. Nachröt.[2]	Zungenzittern	Augenlidzittern	Fingerzittern	Pulsfrequenz
2	**3**	0	**2**	0	**88**
1	6	0	**1**	0	**88**
2	**2**	**1**	**2**	**2**	**116**
2	8	**1**	**2**	**1**	**96**
1	9	**1**	**1**	0	**120**
1	**2**	**1**	**2**	**1**	84
1	8	**1**	0	**1**	80
1	5	0	**1**	0	68
2	5	0	**1**	0	**92**
1	7	0	0	0	**96**
1	**4**	**1**	0	**1**	**100**
2	**3**	**2**	**2**	**2**	**116**
2	**3**	**1**	**2**	**1**	**92**
1	5	0	**1**	0	**100**
1	6	0	0	**0—1**	68
2	6	0	**2**	**0—1**	**108**
1	6	**1**	0	**0—1**	80
1	9	0	**1**	0	**88**
1	**3**	0	0	**1**	**88**
1	**4**	0	**2**	**1**	80

Tabelle C. 20 nicht nervös Erregbare.

Kniereflex	Vasomot. Nachröten	Zungenzittern	Augenlidzittern	Fingerzittern	Pulsfrequenz
1	7	0	0	**1**	84
1	5	0	0	0	80
1	**2**	0	**2**	0	84
1	7	0	0	0	84
2	8	0	0	**1**	80
1	7	0	**1**	**0—1**	**96**
2	7	0	**2**	**1**	80
1	7	0	**1**	0	**92**
1	7	0	0	0	84
2	5	0	**2**	0	72
0—1	10	0	**1**	**0—1**	68
1	9	0	**1**	0	76
2	6	0	**2**	0	**92**
2	**3**	0	**1**	0	80
2	8	0	0	0	**88**
1	9	0	**2**	0	76
1	7	0	0	0	64
1	**2**	0	0	0	**112**
2	**4**	0	**2**	0	**88**
0—1	**3**	0	0	**1**	**88**

Tabelle D. 25 zweimal Untersuchte.

Zeit der Untersuchung	Kniereflex	Vasomot. Nachröten	Zungenzittern	Augenlidzittern	Fingerzittern	Pulsfrequenz
Nov. 12	2	9	0	2	0	76
Juli 13	2	7	0	1	0—1	80
Nov. 09	1	**5**	0	—	—	**64**
Okt. 12	1	**3**	0—1	—	—	**84**
Jan. 11	0—1	6	0	—	—	88
Sept. 12	0—1	7	0	0	0	80
März 11	1	6	0	—	—	72
Sept. 12	0—1	4	0	—	—	76
Nov. 11	**1**	**3**	0	**2**	0	**74**
Okt. 12	**2**	**5**	0	**0—1**	0	**84**
Dez. 11	**2**	4	0—1	1	**0**	**112**
Febr. 13	**1**	5	0	2	**1**	**84**
Okt. 11	1	6	0	0—1	0	**88**
März 13	1	9	0	0	0	**76**
Okt. 11	1	4—5	0	0—1	0	**76**
März 13	1	6	0	0	0—1	**68**
Okt. 11	1	6	0	1	1	76
März 13	0—1	5	0	1	1	80
Okt. 11	**2**	3	0	0	0	120
März 13	**1**	2	0	0	0	112
Okt. 11	0—1	9	0—1	1	0	88
März 13	0—1	7	0	1	0	88
März 12	1	**7**	0	1	0	84
März 13	1	**4**	0	2	0	80
Nov. 11	**2**	**3**	**0**	2	0	112
äMrz 13	**1**	**6**	**1**	2	0—1	100

Zeit der Untersuchung	Kniereflex	Vasomot. Nachröten	Zungenzittern	Augenlidzittern	Fingerzittern	Pulsfrequenz
Nov. 11	1	5	**0**	0	0	92
März 13	1	6	**1**	0	0—1	80
Jan. 12	1	**4—5**	0—1	2	0—1	80
März 13	1	**8**	0	2	0—1	72
Okt. 11	1	0	0—1	**0—1**	0	84
März 13	1	9	0	**2**	0—1	84
Febr. 12	0	4—5	0	0	**0**	92
März 13	0	3	0	0	**1**	88
März 13	2	5	0	**1**	0	92
Nov. 13	2	7	0	**0**	0	88
Okt. 11	**2**	**5**	0—1	0—1	0—1	84
März 13	**1**	**9**	0	1	0	88
Okt. 11	1	**5**	0	0—1	0—1	**112**
März 13	1	**9**	0	0	0	**92**
Nov. 11	1	**5**	0—1	1	0—1	**92**
April 13	1	**10**	0	2	0—1	**76**
April 12	1—2	5	0—1	1	0—1	80
April 13	1	4	1	2	1	88
Okt. 12	**0—1**	7	0—1	0	0	**76**
Okt. 13	**2**	6	0—1	0	0—1	**60**
Sept. 12	0—1	4	0	2	0—1	88
Aug. 13	1	4	0	2	1	80
Febr. 13	**2**	9	0	**0**	0	**60**
Juli 13	**1**	9	0	**2**	0	**76**

1) In den Tabellen B, C, E, F, G, H, J, K sind die Zahlen, welche eine Steigerung der Nervenerregbarkeit (= Nervenzeichen) ausdrücken sollen, der leichteren Uebersicht wegen fett gedruckt. Wer Interesse daran hat, schraffiere sich diese Zahlen mit Buntstift.

2) Das vasomotorische Nachröten ist überall in Sek. ausgedrückt, das übrige nach Graden.

Tabelle E. 57 Personen mit sehr schnellem vasomotorischen Nachröten.

	Vasomot. Nachröten i. Sekund.	Kniereflex	Zungenzittern	Augenlidzittern	Fingerzittern	Pulsfrequenz
	1	1	0	0	0–1	104
	1	1	0	0–1	0	80
	2	2	0	0–1	0–1	100
	2	1–2	0	0	0	58
	2	1	0	0	1	92
	2	2	0	0	1	84
	2	1	0	0	0	76
N.	2	2	1	2	2	116
	2	1	0	2	0	84
	2	2	0	0	0	112
	2	2	0	1	0	96
	2	1	0	0	0–1	96
	2	1	1	2	0–1	92
	2	2	0	0–1	0	80
	2	1	0–1	0–1	0	76
	2	1	0	1	1	60
	2	1	0	0	0	120
	2	1	0	0	0	84
	2	1	0	2	1	104
	2	0–1	0	0	0	100
	3	1	0	0	1	88
	3	2	0	2	0	88
K.N.	3	1	1	2	1	92
	3	1	0	0	0	72
	3	1	1	1	1	72
	3	2	0–1	0	0–1	84
	3	1	0–1	0–1	0–1	84
	3	1	0–1	0–1	0–1	84
	3	1	0	0–1	0	68
	3	2	0	2	1	88
	3	1	0	0	0–1	80
	3	1	0	0	1	60
N.	3	2	1	2	1	88
	3	0–1	1	1	1	80
	3	1	0	2	1	76
	3	1	0	2	0–1	124
	3	2	0	0	0–1	80
	3	2	0	2	0–1	92
	3	0–1	0	0–1	0	120
	3	2	0	1	0–1	60
K.N.	3	2	0	2	0	104
	3	2	0	1	0	80
N.	3	2	2	2	2	116
N.	3	2	1	2	1	92
	3	1	0	2	0–1	84
	3	0–1	0	0–1	0	72
	3	2	0	2	0–1	80
	3	0–1	0	0	1	88
	3	1	0	0	1	88
K.N.	3	2	2	2	0	104
	3	2	0–1	1	1	96
	3	1	0–1	1	0–1	100
	3	0–1	1	0	1	108
	3	0–1	0	2	0–1	88
	3	2	0	2	2	96
N.	3	1	1	2	1	120
	3	2	0–1	1	1	96

Tabelle F. 41 Personen mit auffällig langsamem vasomotorischen Nachröten.

Vasomot. Nachröten i. Sekund.	Kniereflex	Zungenzittern	Augenlidzittern	Fingerzittern	Pulsfrequenz	
8	1	0	1	1	92	
8	0–1	0	0	0	76	
8	1	0	1	0	76	
8	2	1	2	1	96	N.?
8	1	0	2	0–1	72	
8	1	1	0	1	80	N.
8	2	0	0	1	80	
8	1	0	0	0	92	
8	1	1	0	0	68	
8	1	0	0	0–1	92	
8	1	0	0	0	92	
8	2	0	2	0–1	68	
8	0	0	1	0	92	
8	1	0	0	0	84	
8	2	0	0	0	88	
8	0–1	0	0	0	104	
8	1	0	0	0–1	76	
8	1	0	2	0–1	72	
8	1	0	2	0	84	
8	1	1	2	1	80	N.?
8	1	0	0	0	88	
9	2	0	2	0	76	
9	2	0	0	0	84	
9	1	1	1	0	120	N.?
9	0–1	0	1	0	76	
9	1	0	1	0	76	
9	2	0	0	0	60	
9	2	0	1	0	96	
9	1	0	2	0	76	
9	1	0	0	0	76	
9	1	0	2	0–1	84	
9	1	0	1	0	88	
9	1	0	0	0	92	
10	1	0	2	2	76	
10	0–1	0	1	0–1	68	
10	1	0	0	1	88	
10	1	0	0	0	72	
10	1	2	1	1	92	K.N.
10	1	0	2	0–1	76	
10	1	0	0	0	64	
10	2	0	2	0	92	K.N.

Anmerkung: N. bedeutet Nervosität (nach dem Allgemeineindruck), K.N. keine Nervosität.

Tabelle G.

51 Personen mit Pulsfrequenzen von 100 und mehr pro Minute.

Puls-frequenz	Kniereflex	Vasomot. Nachröten	Zungen-zittern	Augenlid-zittern	Finger-zittern
100	0—1	6	0	0—1	0
120	1	2	0	1	0—1
104	0—1	5	0	0	0
100	0—1	4	0	0	1
116	2	2	1	2	2
120	1	9	1	1	0
100	1	5	0	0	0
104	1	5	2	0	0
104	0—1	4	0	2	1
100	1	4	1	1	1
124	0—1	5	0	0—1	0
112	2	2	0	1	0
100	2	5	0	0—1	0
124	1	3	0	2	0—1
120	2	4	0	0	0—1
120	0	3	0	0—1	0
104	2	5	0	1	1
130	2	6	0	1	0
100	1	7	0	2	0
104	1	5	0	0	0
104	2	3	0	2	0
100	1	4	1	0	1
116	2	3	2	2	2
100	1	4	0	1	1
100	1	5	0	1	0
108	0—1	4	0	0	0—1
100	1	5	0	0	0
104	0—1	8	0	0	0
104	1	1	0	0	0—1
108	0—1	4	0—1	2	0—1
100	0—1	5	0	1	0—1
100	1	5	0	1	0
108	2	6	0	2	0—1
112	1	2	0	0	0
100	2	7	0	1	1
100	1	6	1	2	0—1
100	1	5	0	0	0
120	1	6	0	0	0—1
104	2	3	0	2	2
100	1	3	0—1	1	0—1
104	1	8	1	2	2
108	0—1	3	1	0	1
104	2	4	0—1	2	0—1
104	1	5	0—1	1	0—1
104	1	6	0	1	0—1
120	1	3	1	2	1
104	2	5	0	1	1
104	2	6	0	1	1
100	2	6	0	0	0
104	1	2	0	2	1
100	0—1	2	0	0	0

Tabelle H.

50 Personen mit Pulsfrequenzen von 72 und weniger pro Minute.

Puls-frequenz	Kniereflex	Vasomot. Nachröten	Zungen-zittern	Augenlid-zittern	Finger-zittern
58	1—2	2	0	0	0
54	1	6	0	0	0
60	2	3	0	1	0—1
60	2	9	0	0	0
60	1	3	0	0	1
60	0—1	0—1	0	0	0
60	0—1	4	0	0	0
60	1	2	0	1	1
60	2	6	0—1	0	0—1
64	2	7	0	0	0
64	0—1	7	0	0—1	0
64	1	4	0	2	0—1
64	0—1	5	0—1	2	0
64	1	7	0	0	0
64	0—1	5	0	0	0
64	0—1	4	0	0	0
64	2	5	0	0	1
64	1	7	0	0	0
68	2	5	0—1	0—1	0—1
68	1	3	0	0—1	0
68	2	4	0	2	1
68	1	7	1	1	0
68	0—1	6	0—1	0	0
68	1	8	1	0	0
68	2	5	0	1	0
68	1	5	0	1	0
68	1	6	0	1	0
68	2	8	0	2	0—1
68	0—1	10	0	1	0
68	1	7	0	0	0
68	1—2	6	0	0	0
68	2	7	0	0	0
72	1	8	1	1	0
72	1	3	0	0	0
72	1	3	1	1	0
72	0—1	6	0	0	0
72	1	5	0	2	0
72	0—1	7	0	0	0
72	2	5	0	2	0
72	1	5	0	2	1
72	1	6	0	2	0—1
72	1	7	0	1	0
72	1	7	0	0	0
72	1	10	0	0	0
72	0—1	3	0	0—1	0
72	1	6	0	0	0
72	1	8	0	2	0—1
72	1	6	0	0	0—1
72	2	6	0	2	0
72	1	6	0	0—1	0

Tabelle J.

29 Personen mit lebhaftem Zungenzittern (1 und 2).

Zungenzittern 1.u.2.Grad	Kniereflex	Vasomot. Nachröten	Augenlidzittern	Fingerzittern	Pulsfrequenz
1	2	2	2	2	116
1	1	3	2	1	92
1	2	8	2	1	96
1	1	9	1	0	120
1	1	2	2	1	84
1	1	8	0	1	80
1	1	3	1	1	72
1	1	7	1	0	68
1	2	3	2	1	88
1	1	8	0	0	68
1	1	3	1	1	80
1	2	4	1	1	80
1	1	6	0	0	84
1	1	15	0	0	80
1	1	4	1	1	100
1	1	2	2	0	92
1	1	4	0	1	100
1	1	5	2	0	92
1	2	3	2	1	92
1	1	6	2	0	100
1	1	6	0	0	80
1	1	8	2	2	104
1	1	4	2	1	88
1	1	3	0	1	108
1	1	3	2	1	120
1	1	6	0	2	88
2	1	5	0	0	104
2	1	10	1	1	92
2	2	3	2	2	116

Tabelle K.

11 Personen mit sehr lebhaftem Fingerzittern (2).

Fingerzittern 2. Grad	Kniereflex	Vasomot. Nachröten	Zungenzittern	Augenlidzittern	Pulsfrequenz
2	2	2	1	2	116
2	1	10	0	2	76
2	1	5	0	2	84
2	2	3	2	2	116
2	1	5	0	0	92
2	2	3	0	2	104
2	1	8	1	2	104
2	1	4	0	0–1	96
2	2	5	0	0–1	92
2	2	3	0	2	96
2	1	6	1	0	

XIV.

Kleinere Mitteilungen.

Erwiderung auf die Erklärung des Herrn Geheimrats Martius in Bd. 79, Heft 5 u. 6 dieser Zeitschrift.

Herrn Geheimrat Martius erlaube ich mir in aller Höflichkeit in Erinnerung zu bringen, dass ich ihm die Arbeit im Juni v. J. vorgelegt habe. Es tut mir ganz ausserordentlich leid, dass eine Durchsicht der Arbeit allerdings unterblieben ist.

Die Verantwortung für meine Arbeiten, die einer ureigensten Ideen- und Erfahrungssphäre entsprungen sind, trage ich selbst.

Hausmann.

Erwiderung an Herrn Prof. Brüning.

Die Berichtigung des Herrn Prof. Brüning in Bd. 79 Heft 5 u. 6 dieser Zeitschrift akzeptiere ich bereitwillig. Denn es kam mir in meiner Arbeit „Die latenten und maskierten Nierenbeckenerkrankungen“ in Bd. 79 Heft 3 u. 4 dieser Zeitschrift darauf an, zu beweisen, dass bei latenten und maskierten Nierenbeckenerkrankungen der lumbale Sukkussionsschmerz und der Psoasschmerz oft ganz allein auf die Notwendigkeit einer Sedimentuntersuchung hinweisen, dort wo der albumenfreie und dem Aussehen nach normale Urin eine solche unnötig erscheinen lässt. Der Fall, auf den die Berichtigung des Herrn Prof. Brüning sich bezieht, beweist das aufs evidenteste.

Hausmann.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



XV.

Aus der I. medizinischen Abteilung (Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer) und dem pathologisch-anatomischen Institut (Prof. Dr. C. Benda) des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin.

Zur Klinik und pathologischen Anatomie der angeborenen Herzfehler.

Von

L. Dünner.

(Mit 1 Textfigur.)

Die Diagnostik kongenitaler Vitien nimmt in der Herzpathologie eine Sonderstellung ein. Während die Klinik der erworbenen Herzfehler, speziell die der Erwachsenen, über Symptome verfügt, die in bestimmter Kombination den Schluss auf diese oder jene Anomalie zulassen, kann das Symptomenbild bei angeborenen Herzfehlern in den ersten Lebenszeiten äusserst mannigfaltig sein. Gewiss können Fehlschlüsse selbst bei sonst untrüglichen Charakteristiken jenseits des Säuglings- bzw. Kindesalters wie überhaupt in der Medizin vorkommen, aber falsche Diagnosen ereignen sich bei dem Versuch, aus dem klinischen Befund auf kongenitale Herzabnormitäten zu schliessen, häufiger als beim Erwachsenen. Der Grund für die Unsicherheit, die in der detaillierten Diagnostik der angeborenen Vitien besteht, liegt in der Unbeständigkeit der Symptome bei dieser Art von Erkrankungen. Es gibt selbstverständlich Fälle von kongenitalen Vitien, die einen ausgesprochenen Symptomenkomplex darbieten und der Diagnose keine Schwierigkeiten bereiten. Aber wir kennen Ausnahmen und sie sind relativ häufig, die oft jeder althergebrachten Erfahrung zum Trotz die schärfsten Dissonanzen zwischen Klinik und Anatomie haben, und bei denen nichts in vivo auch nur einigermassen von dem wahren Zustand des Herzens ahnen lässt. Wenn man die ausführlichen Abhandlungen über dieses Kapitel studiert, die sich auf die grossen Erfahrungen einzelner Kliniker stützen, so muss man sich über die Variabilität der durch angeborenen Herzfehler hervorgerufenen Symptome wundern, und man kann sich oft nicht des Gedankens erwehren, dass viele Symptome, und nicht zum wenigsten die als besonders charakteristisch angegebenen, bei jeder Art von angeborenen Herzfehlern vorkommen, aber auch fehlen können. Selbst ein Symptom wie die Blausucht, nach der man eine Zeit lang eine Gruppe von Krankheiten unter dem Namen des Morbus caeruleus zusammengefasst hat, macht keine Ausnahme und ihre diagnostische Bedeutung wird wesentlich eingeschränkt, wenn man sieht, dass ein und derselbe Herzfehler in einem Falle mit ausgesprochener Zyanose, in einem anderen der gleichen Art



ohne jegliche Veränderung des Haut- und Schleimhautkolorits einhergeht. So kommt man oft über die Vermutung des kongenitalen Vitium nicht hinaus, und es ist manchmal nur Temperamentssache, ob man einen angeborenen Herzfehler diagnostizieren zu dürfen glaubt oder nicht. Wir sind in der Herzdiagnostik nun einmal gewohnt, mit den perkutorischen und auskultatorischen Befunden pathologisch-anatomische Vorstellungen zu verbinden und erwarten ebenso umgekehrt von krankhaften Veränderungen am Herzen ein bestimmtes klinisches Bild. Das gilt für die Klinik der angeborenen Herzfehler — ich meine immer nur in den ersten Lebenszeiten — keineswegs und darin liegt ihre Sonderstellung begründet.

Man hat nun trotz alledem eine Symptomatologie dieser Cor-Affektion aufgestellt und sich dabei zum Teil auf die Kenntnisse der allgemeinen Herzdiagnostik (bei Erwachsenen) gestützt. Zum anderen Teil musste die Anatomie bzw. Pathologie ergänzend eingreifen, die ihrerseits wieder durch die Entwicklungsgeschichte des Herzens wesentlich gefördert wurde. Unsere Kenntnisse über die kongenitalen Vitien sind durch die embryologischen Arbeiten eines Rokitansky und His gefördert worden insofern, als sie uns ihre Genese gezeigt haben. Damit war die Möglichkeit gegeben, anatomische Abnormitäten als Entwicklungsstörungen zu verstehen, und der Klinik wurde dadurch natürlich auch ein grosser Dienst erwiesen: viele Symptome wurden verständlich, aber nicht alle. Es blieben nun Fälle, die klinisch nicht die Symptome darbieten, wie man sie nach den später erhobenen autoptischen Befunden erwarten sollte. Das liegt einmal daran, dass wir nicht dieselben Ansprüche an die Zuverlässigkeit unserer auskultatorischen und perkutorischen Untersuchungen am Säugling stellen können, die bei diesem sicherlich bedeutend schwieriger und von Zufällen abhängig sind als beim Erwachsenen. Ferner ist die Lokalisierung von Tönen und Geräuschen bei der Kleinheit des Herzens oft mehr ein Raten als ein bestimmter diagnostischer Entscheid. Und eine Reihe von kongenitalen Vitien geht deshalb ohne Symptome einher, weil trotz der bestehenden Anomalie die Herztätigkeit sich vollkommen oder fast annähernd physiologisch vollziehen kann. Erst eine sekundäre Störung, die nicht einmal am Herzen selbst gelegen sein muss, schafft abnorme Zustände, die sich dann klinisch manifestieren. Andererseits ist es erstaunlich, dass der Blutkreislauf in einigermassen befriedigender Weise für den Organismus, wenn auch nur für kurze Zeit, funktionieren kann bei hochgradigen Entwicklungsstörungen, wie man sie gelegentlich bei Autopsien findet. Als Beleg für diese letztgenannte Art von angeborenen Herzfehlern lasse ich die klinische Beobachtung bei einem aussergewöhnlich abnormen Herzbefund folgen, wie ich seinesgleichen in der Literatur nicht finden konnte.

Das 10 Wochen alte Kind E. P. ist nach den Angaben der Eltern normal geboren worden. Die Geburt fand in einer hiesigen Entbindungsanstalt statt. Die sofort nach dem Partus und nachher gelegentlich vorgenommene Untersuchung soll keine wesentlichen



Veränderungen festgestellt haben. Der Arzt wurde deshalb von der Mutter zur öfteren Untersuchung veranlasst, weil ihr an ihrem Kinde von allem Anfang an eine gewisse Kurzatmigkeit aufgefallen war, die ihr umsomehr Anlass zur Sorge gab, wenn sie die Atmung ihres Säuglings mit der anderer Kinder verglich. Ab und zu sei das Kind beim Schreien blau geworden. Auch habe es niemals ordentlich getrunken (es erhielt ausschliesslich Muttermilch). Im grossen und ganzen gedieh es bis kurz vor der Aufnahme ins Krankenhaus gut. Wenige Tage vorher sollen sich unerwartet Krämpfe eingestellt haben, die sich dreimal täglich wiederholten. Wie die Eltern meinen, bestand nunmehr die Zyanose stärker als sonst.

Irgend welche hereditäre Belastung besteht nicht.

Die Untersuchung des Kindes stellt ziemlich starke Oedeme an den Augenlidern und an den Fussspannen fest. Das Kind ist ziemlich kurzatmig und es besteht eine ganz geringe Zyanose des Gesichtes. Die übrige Körperhaut ist von normaler Farbe. In horizontaler Lage des Kindes ist die Zyanose stärker als bei aufrechter Haltung (das Kind wird in schiefer Ebene gelagert, dabei ist in der Tat die Zyanose nicht mehr so beträchtlich). Die obere Grenze des Herzens ist am unteren Rand der dritten Rippe, die linke etwa ein Finger ausserhalb der Mammillarlinie und die rechte am rechten Sternalrand. Infolge der Dyspnoe sind die Herztöne nicht zu differenzieren. Geräusche sind nicht zu hören. An den Lungen lässt sich nirgends eine Dämpfung nachweisen. Das Atemgeräusch ist vesikulär. Keine Symptome für Bronchitis. Die übrige Untersuchung des Körpers ergibt normalen Befund. Im Urin sind einige granulierte Zylinder. Das Kind trinkt sehr schlecht. Im Laufe des Tages stellen sich verschiedentlich allgemeine Krämpfe von $1-1^1/_2$ Minuten ein, bei denen die Zyanose stärker wird. Beim Schreien entstehen stridor-ähnliche Geräusche. Keine Temperatursteigerung.

Das am 22. 8. aufgenommene Röntgenbild im Institute unseres Krankenhauses (Dr. Max Cohn) zeigt ein sehr grosses Herz. Objektiv keine Aenderung. Heute wieder Krämpfe.

23. 8. Kein Stridor mehr, die Oedeme sind etwas zurückgegangen, ebenso die Zyanose, die nur gelegentlich wieder auftritt. Perikardpunktion an zwei verschiedenen Stellen fördert keine Flüssigkeit zutage.

24. 8. Temperaturanstieg bis 38,5° (in den Tagen vorher bestand kein Fieber). Das Kind trinkt besser als vorher, im ganzen 500 g Eiweissmilch. Ueber der Lunge sind vereinzelte bronchitische Geräusche. Dieser Zustand bleibt ungefähr derselbe bis zum

28. 8. Wesentliche Verschlechterung. Die Bronchitis ist seit heute bedeutend stärker. An verschiedenen Stellen hört man Rasselgeräusche. Die Zyanose und die Oedeme nehmen wieder zu, im Urin mässig viel Albumen und Zylinder. Fortschreitender Verfall des Kindes, Verschlimmerung der bronchitischen und bronchopneumonischen Prozesse, Steigerung der Temperatur in den nächsten Tagen, die am 31. 8. 42° erreicht. Exitus.

Klinische Diagnose: Kongenitales Vitium (?).

Die Sektion, die von Herrn Professor Benda vorgenommen wurde, zeigt starke Zyanose und Stauung aller Organe, von deren eingehender Beschreibung abgesehen werden kann; nur das Sektionsprotokoll des Herzens, das ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Benda verdanke und dem ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche, sei wiedergegeben.

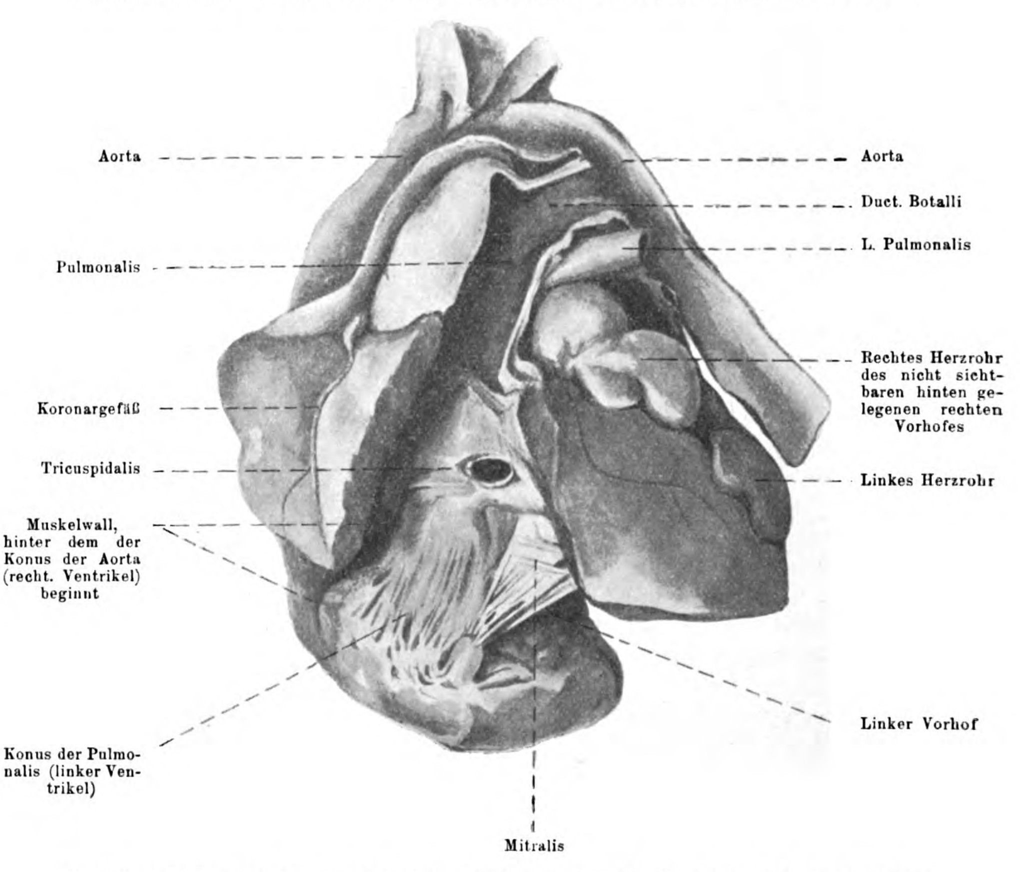
Das Herz, von einer im ganzen der normalen entsprechenden Grösse (etwa 6 cm Basisbreite, 4 cm Ventrikellänge) zeigt eine vollständige Abrundung der Spitze (Annäherung an Nierenform). Bei der äusseren Betrachtung von vorne her erscheint der Abgang und die Richtung der Arteria pulmonalis im ganzen normal. Abnorm zeigt sich, dass an Stelle des rechten Herzohres parallel der Pulmonalis eine breite Arterie,



offenbar die Aorta, verläuft und unten links von der Pulmonalis nebeneinander zwei Herzohren gelegen sind. Zwischen Aorta und Pulmonalis ist an der Vorderwand ein schräg nach hinten und rechts verlaufender Sulcus longitudinalis mit Gefässen zu sehen. Links von der Pulmonalis ist eine parallel mit der ersten erheblich flachere Furche mit Koronargefässen (Arterie und Vene) zu erkennen. An der Hinterwand ist eine nur dürftige Gefässverzweigung, die vom Sulcus coronarius auf den Ventrikel übergeht, sichtbar.

Nach Eröffnung der verschiedenen Höhlen uud Präparation der Wege ergibt sich folgendes:

Das Herz besteht aus drei Höhlen, d. h. zwei Atrien und einem gemeinschaftlichen Ventrikel. Seine Anordnung ergibt sich am besten, wenn man von der Be-



trachtung des relativ normalsten linken Atriums ausgeht. Das linke Atrium, vielleicht ein wenig nach hinten verschoben, zeigt die normalen hinzugehörigen Veneneinmündungen (nur statt zwei, drei rechte Pulmonalvenen). Im Septum sind zwei Löcher, die beide zum rechten Atrium hinführen; das eine vordere obere, in der Form dem Foramen ovale zugehörig, zeigt einen Durchmesser von etwa 4 mm und Andeutungen der Valvula foraminis ovalis. Ein zweites, weiter nach unten unmittelbar über der Mitralklappenbasis gelegenes Loch von etwa der gleichen Grösse durchbohrt ebenfalls mit Andeutungen einer Klappenbildung direkt die Septumwand. Eine abnorm grosse und weite ringförmige Oeffnung ist durch zwei ziemlich normal geformte Segelklappen, die von einem hinteren und vorderen Papillarmuskel entspringen, verschliessbar. Wir gelangen nunmehr in die Ventrikelhöhle, welche die ganze Breite des Herzens ein-

nimmt und nur nach rechts hin eine kleinere abgegrenzte Nische erkennen lässt. Diese Abgrenzung findet durch einen fast 1 cm starken Muskelwall statt, der von der unteren vorderen und hinteren Herzwand hervorspringt und die Höhle bis auf einen 1 cm im Durchmesser haltenden Kanal unterbricht. Rechts von dieser Wand befindet sich noch eine dürftige, von dicker Muskulatur umgebene Nische der Herzhöhle. Der Verlauf der Koronargefässe auf der Vorderfläche des Herzens, der genau der Richtung der Muskelwand entspricht, zeigt, dass dieser Muskelwulst dem Septum ventriculorum entspricht. Wir sehen also, dass die Ventrikelhöhle in einen relativ grossen und weiten linken Abschnitt und einen sehr engen rechten hinteren Abschnitt zerfällt. Das Ostium atrioventriculare sinistrum führt direkt in den erstgenannten Hauptabschnitt. Aus dessen rechtem vorderen Winkel entspringt mit geringer Andeutung einer konusartigen Verjüngung eine grosse Arteria pulmonalis. Hinter diesem Ursprung der Pulmonalarterie findet sich ein etwa 6 mm im Durchmesser haltendes, von einem ungeteilten fibrösen Ring umgebenes Loch, durch welches die Sonde in ein rechtes Atrium gelangt. Ein einziger dürftiger Sehnenfaden verläuft von einem fadenförmigen Papillarmuskel, der aus dem Septum papillare hervorgeht. Ein zweiter fibröser Kamm, der von vorn gegen den Ring verläuft, entspricht vielleicht einem zweiten Papillarmuskel. Die zweite (rechte) Nische der Ventrikelhöhle geht mit deutlicher konusartiger Verjüngung in die Arterie über, die eine zweifellose Aorta darstellt. Die dritte Höhle ist ein im ganzen typisch gebildetes rechtes Atrium, in welches die beiden Cavae und der Sinus coronarius einmünden. Abnorm zeigt sich nur die Lagerung des Herzohres, welches durch einen schmalen Kanal links hinter beiden Arterien hervorkommt und zwischen Pulmonalis und linkem Herzohr an der Vorderwand erscheint. Von den Arterien zeigt die Pulmonalis über den Klappen eine Breite von nahezu 3 cm. Sie zeigt die normale Teilung in rechte und linke Pulmonalis und setzt sich durch einen Ductus Botalli von 1 cm Wandbreite in die Aorta descendens fort. Die Aorta zeigt in ihrem Anfangsteil eine Wandbreite von 23 mm. Aus jedem der drei Sinus Valsalvae entspringt eine Koronararterie. Der Arkus dreht sich in normaler Weise nach links und gibt die normalen Gefässe ab. Zwischen linker Subklavia und der Einmündungsstelle des Ductus Botalli verläuft ein weit in das Lumen vorspringender Ring, durch den die Wandbreite auf 4 mm verengt ist, so dass er nur ein etwa 2 mm weites Loch frei lässt.

Das klinische Bild und der anatomische Befund bilden zusammen sicherlich einen interessanten Beitrag zum Kapitel der kongenitalen Vitien; mehr noch als die Klinik ist der rein anatomische Befund bemerkenswert.

Es ist eine ganze Reihe von Abnormitäten, die sich bei der Autopsie fand: drei Pulmonalvenen, zwei Foramina ovalia, eine gemeinsame Ventrikelhöhle, Transposition der Gefässe, offener Ductus Botalli, Missbildung der Trikuspidalis und Verlagerung der beiden Herzohren. Sie sind alle einzig und allein auf Störungen während der Entwicklung des Herzens zurückzuführen. Nach dem ganzen Befund sind Prozesse im Sinne der fötalen Endokarditis von vornherein auszuschliessen. Am meisten imponiert die Transposition der Gefässe, eine Missbildung, über die im Laufe der Zeit eine besonders grosse Literatur entstanden ist. Sie gehört zu den interessantesten Kapiteln der angeborenen Vitien, deren genaue Entstehung wir seit den Arbeiten Rokitanskys kennen, der für sie ein ganzes Schema auf Grund embryologischer Studien aufgestellt hat, das sich fast durchweg als richtig erwies. Nach Rokitansky sind die verschiedensten Variationen bei Transposition möglich. Für die



Richtigkeit seiner Lehre spricht schon, dass er seinerzeit theoretisch zeigen konnte, es müsse diese und jene Art von Transposition geben, die damals in der Literatur noch nicht beschrieben war, die aber später tatsächlich beobachtet wurde. Für das Verständnis der Transposition ist die Kenntnis der Aorta- und Pulmonalisentwicklung aus dem Truncus arteriosus erforderlich. Ihre Genese soll hier nur kurz angeführt werden; zur genauen Orientierung sei auf die ausführliche Beschreibung in Vierordt („Die angeborenen Herzfehler" in Nothnagels Handbuch) verwiesen: Ein bogenförmiges Septum trennt den Truncus arteriosus derart, dass seine Konvexität der (späteren) Pulmonalis und seine Konkavität der (späteren) Aorta zugewandt ist. Soll nun die Aorta ihren Ursprung vom linken und die Pulmonalis vom rechten Ventrikel nehmen, so muss das Septum ventriculorum, das dem Septum arteriosum entgegenwächst, vorn links an der Aorta ansetzen und diese rechts umfassen. Diese Anlage kann die verschiedensten Störungen erleiden, die sowohl die Lage des Septum arteriosum als auch den Ansatz des Septum ventriculorum betreffen. So kann eine anormale Lage der beiden Gefässe erfolgen, wenn das bogenförmige Septum anstatt mit seiner Konkavität nach rechts umgekehrt nach links gerichtet ist. Zwischen den Extremen gibt es natürlich viele Uebergänge. Was das Septum ventriculorum anlangt, so liegt z. B. die Aorta im rechten Ventrikel, wenn das Septum ventriculorum die Aorta nicht rechts, wie normal, sondern links umfasst. Die verschiedenen Lageveränderungen des Septum arteriosum oder ventriculorum oder beider zusammen bedingen die verschiedenen Transpositionen. Unangetastet bei diesen Umlagerungen, und das ist wichtig, bleiben die Ventrikel, es sei denn, dass ein Tausch der ganzen rechten und der ganzen linken Herzhälfte inklusive der Atrien statthat. Man kann sogar vom Standpunkt der Entwicklungsgeschichte aus eine Transposition der Gefässe mitsamt den Ventrikeln ohne eine solche der Vorhöfe ausschliessen (diese letzte Frage wird in einer Arbeit von Lübs ausführlich erörtert). Für unseren Fall ist es zutreffend, dass linke und rechte Kammer richtig liegen, wie schon die linksseitige Mitralis einwandfrei zeigt. Allerdings besteht eine recht erhebliche Verkümmerung des rechten Ventrikels zugunsten des weit grösseren linken. Jedenfalls aber ist die Trennung der Kammern, wenn auch nur andeutungsweise, vorhanden: der Muskelwall und die Koronargefässe sprechen zweifelsohne in diesem Sinne. Schwierig gestaltet sich die Frage, wie die Entwicklung der transponierten Gefässe vor sich gegangen ist. Sie ist insofern besonders schwierig, als ein Septum ventriculorum, dessen Aufgabe bei der Dirigierung von Aorta und Pulmonalis in die zugehörige Herzhöhle oben ausgeführt wurde, vollkommen fehlt. Die einfachste Erklärung ist vielleicht die, dass die Anlage des Septum arteriosum regulär erfolgt ist. Die Transposition musste dann eintreten, weil der Einfluss des Septum ventriculorum sich nicht geltend



machen konnte. Das Septum arteriosum bildete sich nun, ohne von dem Septum ventriculorum gestört zu werden, durch die ganze Länge des Trunkus vollkommen durch. Und da nun normalerweise das Septum den Trunkus in eine hintere, rechte Aorta und eine vordere, linke Pulmonalis teilt, so musste schliesslich die Lage der beiden Gefässe so erfolgen, wie wir sie tatsächlich in unserem Falle haben. Der Entwicklungsmodus gilt nur dann, wenn wir von der Voraussetzung ausgehen, dass überhaupt nichts von dem Septum ventriculorum in Aktion getreten ist. Rein theoretisch könnte man eventuell eine andere Erklärung geben: Man müsste sich nämlich vorstellen, dass das Septum ventriculorum oder ein Teil von ihm entwickelt wäre; für diesen Fall wäre auch die Trennung des Trunkus durch das Septum arteriosum rite erfolgt und nur das (ideelle) Septum ventriculorum fasste nicht, wie es eigentlich sollte, um die rechte Seite der Aorta, sondern um deren linke. Man muss zugestehen, dass dieser zweite Erklärungsversuch etwas Gekünsteltes an sich hat. Ganz einwandfrei erscheint wohl auch die erste Erklärung nicht. Man darf bei der Beurteilung der ganzen Verhältnisse nicht vergessen, dass unsere Vorstellungen von der Topographie der einzelnen Teile schon allein deshalb unklare sind, weil die Grössen- und Lagebeziehungen der einzelnen Herzteile vollkommen verschoben sind. Infolge dieser Aenderung ist auch die Lage der Trikuspidalis vollkommen abnormal (siehe Figur). Sie musste bei der Diskussion über die Entstehung der Transposition ebenso wie die anderen Entwicklungsstörungen unberücksichtigt gelassen werden. Im ganzen dürfen die Auseinandersetzungen nicht den Anspruch auf unbedingte Richtigkeit erheben, sie sind lediglich als Versuch einer Erklärung aufzufassen.

Ich habe die Transposition der Gefässe als wichtigste Missbildung aus der Reihe der anderen herausgegriffen und begnüge mich mit den hierüber gemachten epikritischen Bemerkungen. Die anderen Störungen sind zum Teil häufigere Befunde, zum anderen Teil erübrigt sich eine Erörterung über sie, insofern ihre Genese verständlich ist. Die Summe der kongenitalen Abnormitäten an einem einzigen Herzen ist ein Kuriosum sondergleichen.

Was das Klinische anbelangt, so machte die Diagnose immerhin beträchtliche Schwierigkeiten. Erst nach mancherlei Annahmen, die während der Beobachtungszeit auftauchten und wieder als falsch aufgegeben wurden, kam man zur Differentialdiagnose zwischen angeborenem Herzfehler und einem perikarditischen bzw. endokarditischen Prozess, wobei das kongenitale Vitium schliesslich die Oberhand gewann. Welcher Art die Missbildung war, darüber konnte man sich nicht einmal in Vermutungen äussern. Wenn man zunächst von der Anamnese, auf die man sich nicht allzusehr verlassen durfte, die freilich in diesem Falle von den Eltern richtig angegeben war, absieht und sich nur an den objektiven Befund hält, so stand von vornherein als sicher fest, dass eine

Affektion des Herzens vorliegen müsse; denn das grosse Herz war nicht nur klinisch, sondern auch röntgenologisch erwiesen. Ob nun die grosse Dämpfung bzw. der grosse Herzschatten auf eine Erkrankung des Herzens oder des Perikards zu beziehen sei, darüber konnte nur die Herzbeutelpunktion Aufschluss geben. An und für sich war es unwahrscheinlich, dass das Kind an einer exsudativen Perikarditis litt. Dagegen sprach die nicht typische Herzform der Röntgenbilder, dagegen sprach, wenn auch nicht unbedingt, der Verlauf der Temperaturkurve, auf deren Details in der Krankengeschichte verzichtet wurde. Um Gewissheit zu erlangen, wurde an verschiedenen Tagen nach reiflichem Ueberlegen die Herzbeutelpunktion gemacht, deren negativer Ausfall als wichtiges Argument gegen Perikarditis angesehen werden darf. Immerhin schien es kein müssiges Unterfangen, eine Perikarditis in die Differentialdiagnose hineinzubeziehen, und zwar von der Ueberlegung ausgehend, dass sie Begleiterscheinung einer fötalen Endokarditis sei, die allerdings, wenn man will, auch als angeborener Herzfehler aufgefasst werden kann. Nachdem nun die Untersuchung nichts ergeben hatte, was für Perikarditis verwendet werden durfte, nahm man eine Herzmissbildung an, um so mehr, als sich dann die krankhaften Symptome im Verein mit der Anamnese sehr wohl erklären liessen; so durfte die Zyanose, die schon vor der Einlieferung ins Krankenhaus nach dem Bericht der Eltern bestanden hatte, im Sinne eines kongenitalen Vitiums verwendet werden. Ebenso sprachen dafür die Oedeme im Gesicht und an den Extremitäten und der Urinbefund. Sie waren als Wirkung einer Stauung erklärt und sind in diesem Sinne in der Literatur verschiedentlich angeführt. Und schliesslich passten die Krämpfe ebenfalls in den Rahmen des kongenitalen Vitiums[1]).

So ergab die Analyse der Symptome eine Diagnose, die man gewiss nicht detailliert nennen kann. Wollte man die Art des Herzfehlers noch feststellen, so begab man sich auf das Gebiet der Hypothese, und wenn man den interessanten autoptischen Befund betrachtet, so wird ohne weiteres verständlich, dass eine genaue Diagnose unmöglich gewesen wäre. Man tut übrigens gut, sich in solchen Fällen mit einer allgemeineren Diagnose zu begnügen, immer in dem Gedanken, dass, wie einleitend ausgeführt wurde, Ursache (pathologisch-anatomischer Befund) und Wirkung (auskultatorischer und perkutorischer Befund) in keinem Verhältnis zu stehen brauchen. Der vorliegende Fall spricht hierfür eine

1) Ich habe die Erwägungen geschildert, die bei der Differentialdiagnose angestellt wurden. Eigentlich hätte noch eine Affektion in Betracht gezogen werden müssen, auf die auch Heubner in seinem Lehrbuch verweist und deren Symptomatologie in manchen Punkten der des Kindes P. ähnlich ist, nämlich Hypertrophie einzelner oder aller Herzabschnitte, deren Zustandekommen unbekannt ist. Man findet bei solchen Fällen keine Missbildungen oder Klappenerkrankungen, sondern nur eine Zunahme des Muskelapparates mit gleichzeitiger Erweiterung der Herzhöhlen.

beredte Sprache. Aus der Reihe der Missbildungen sei zur Illustration für diese Behauptung nur eine herausgegriffen: ich meine das Trikuspidalloch (die Bezeichnung Klappe ist nicht am Platze), durch das sich der Blutstrom ergiesst, ohne ein Geräusch hervorzurufen. Es ist für den ersten Augenblick erstaunlich, dass bei den zahlreichen Missbildungen die Blutversorgung des Körpers überhaupt möglich war. Die Transposition der Gefässe als solche war für die Zirkulation irrelevant, da das Septum ventriculorum nicht vorhanden war. Eine Vermischung des arteriellen und venösen Blutes war unter diesen Umständen unvermeidlich, ja man muss sogar sagen, dass sie nicht einmal schadete. Ein gewisser Prozentsatz Blut, der durch die Aorta in den Körper gelangte, war arterialisiert. Allerdings konnte der Teil der Herzkammerhöhle, der wie der Muskelwulst um die Koronargefässe andeuten, dem rechten Ventrikel entsprach, unmöglich als Blutreservoir ausreichen. Hier musste der gut ausgebildete Ductus Botalli eingreifen, und es liegt die Vermutung nahe, dass ein nicht geringer Teil des Blutes, der durch die Pulmonalis ging, durch den Duktus in die Aorta abzweigte und auf diese Weise durch die Aorta das nötige Blut für den Organismus in diesen gelangte. Qualitativ unterschied sich das Blut, das direkt durch die Aorta floss, nicht von dem, das durch den Ductus Botalli sich jenem beimischte. Insofern ist es berechtigt, die Transposition der Gefässe als für die Zirkulation gleichgültig anzusehen. Wenn also auch ein Teil der Missbildungen jede für sich eine nur einigermassen befriedigende Zirkulation wesentlich erschwert hätte, so war durch ihr Zusammentreffen ein innerhalb bestimmter Grenzen genügender Kreislauf ermöglicht. Der Austausch von venösem und arteriellem Blut war noch durch eine weitere Entwicklungsstörung des Herzens möglich, nämlich das bzw. die Foramina ovalia, die einen Austausch der beiden Atrien gestatteten.

Damit ist die Frage, wie das Herz des Kindes funktionieren konnte, vielleicht befriedigend gelöst. Wir sehen die interessante Tatsache, dass eine Abnormität durch eine andere sozusagen kompensiert wird, und dass auf diese Weise physiologische Prozesse ermöglicht werden.

Dass normale Funktionen des Kor bei kongenitalen Vitien innerhalb gewisser Grenzen möglich sind, zeigt ein anderer Fall, den ich ungefähr zu gleicher Zeit mit dem Kinde P. beobachten konnte. Trotz anatomischer Abnormität war in dem betreffenden Falle das Herz so leistungsfähig, dass klinisch nicht einmal der Verdacht auf ein kongenitales Vitium auftauchte. Erst als dem Herzen grosse Aufgaben zugemutet wurden, traten klinisch die entsprechenden Symptome auf.

Es handelt sich um ein Kind, das am 21. Lebenstage wegen „Hustens und Darmkatarrhs“ ins Krankenhaus kam, an dem es nach Aussage der Mutter seit einer Woche leidet. Irgend etwas Besonderes fiel den Angehörigen sonst nicht auf, insbesondere werden alle nachträglich gestellten Fragen über Zyanose usw. negiert. Elf Geschwister sind gesund. Da der Säugling, wie die Mutter meinte, die Brust



schlecht nahm, erhielt er nach einigen vergeblichen Versuchen des Anlegens bis zur Krankenhauseinlieferung Drittelmilch.

Aus der Krankengeschichte seien nur die Hauptsachen herausgegriffen.

Status: 12. 8. Mässig genährtes Kind mit makulösem Ekzem. Gewicht 3630 g. Die Temperaturkurve schwankt während der ganzen Beobachtungszeit zwischen 37 und 40,2⁰. Die Atmung ist mässig beschleunigt. An der Hautfarbe fällt zunächst nichts Abnormes auf.

Innere Organe o. B., insbesondere sind am Herzen weder perkutorisch noch auskultatorisch pathologische Zustände zu konstatieren.

Wegen der schlechten Stühle nahm man zunächst eine Ernährungsstörung an. Nach einem Tage änderte sich das Bild vollkommen.

14. 8. Die Atemfrequenz ist erhöht, die Hautfarbe hat einen Stich ins Bläuliche, besonders beim Schreien. Ueber der Lunge sind überall bronchitische Geräusche, an einzelnen Stellen Rasselgeräusche zu hören.

15. 8. Kind liegt ziemlich apathisch da. Die Zyanose tritt heute stärker in die Erscheinung, aber sie besteht nicht am ganzen Körper, sondern nur vom Halse abwärts. Ein feiner blauer Hauch ist zwar auch im Gesicht und an den Lippen, aber er kontrastiert auffallend mit dem bedeutend dunkleren Kolorit des übrigen Körpers inklusive der oberen und unteren Extremitäten, von denen noch zu erwähnen ist, dass sie sich nicht kühl anfühlen. Die bronchitischen und bronchopneumonischen Prozesse sind gegen gestern vermehrt. Diese auffällige Aenderung hat die Aufmerksamkeit auf das Herz gelenkt, dessen wiederholte Untersuchung nichts Pathologisches ergab: Die Grenzen sind normal, die Töne klingen kurz, rein, vielleicht etwas leise. Dieser Zustand hält im grossen und ganzen bis zum 23. 8. an, wo der Exitus erfolgt.

Die klinische Diagnose lautet: Verdacht auf kongenitales Vitium oder Endo- und Perikarditis.

Die Autopsie im pathologisch-anatomischen Institut von Herrn Prof. C. Benda sollte die Erklärung für die merkwürdige Zyanose liefern. Es fand sich nämlich am Herzen — auf Ausführlichkeiten sei verzichtet. ohne dass das Verständnis für den Fall dadurch eine Einbusse erleidet — eine Persistenz und Erweiterung des Ductus Botalli, Persistenz des Foramen ovale und Stenose des Istmus aortae. In den Lungen bestanden eitrige Bronchitis, Bronchiolitis, lobuläre Atelektase und Bronchopneumonien, subpleurale Blutungen. Der anatomische Befund des Herzens gibt Aufklärung, warum die Zyanose nicht den Kopf des Kindes befallen hat, sondern nur auf den übrigen Körper beschränkt war. Persistenz des Ductus Botalli und offenes Foramen ovale gehören zu den häufigsten Missbildungen, die dem pathologischen Anatomen begegnen. Diese beiden Anomalien an sich konnten nicht den Grund für das merkwürdige Verhalten der Zyanose bilden. Es hat eine Zeit in dem freilich kurzen Leben des Kindes gegeben, in dem keine Störungen klinisch in die Erscheinung traten. Während dieser Zeit hat das Herz normal oder fast normal funktioniert, d. h. das Blut ging aus dem rechten Ventrikel durch die Pulmonalis in die Lungen und liess den Seitenweg des Ductus Botalli — eigentlich ist er ein Hauptweg, indem er mit dem Anfangsteil der Pulmonalis in einer geraden Linie liegt — vollkommen unbenutzt; oder wenn man sich vorsichtiger fassen will, muss man sagen, dass vielleicht geringe Mengen venösen Blutes durch den Duktus in die Aorta gelangten.

Jedenfalls aber war diese Quantität so gering, dass sie in der Masse des arteriellen Blutes so gut wie gar keine Rolle spielte. Dieser Zustand, der selbstverständlich ohne jegliche Aenderung in der Hautfarbe einherging, dauerte so lange, als keine Störungen im kleinen Kreislauf auftraten. Mit dem Augenblick jedoch, in dem Bronchitis und Bronchopneumonien sich in den Lungen etablierten, erfolgte eine Störung im kleinen Kreislauf, die für den ganzen Organismus tragisch wurde. Wir waren in der Lage, die einzelnen Etappen dieses Prozesses klinisch zu verfolgen: Wir sahen zunächst ein in puncto Herz und Lungen gesundes Kind, das, wie sich am zweiten Tag der Beobachtung zeigte, eine Infektion in sich barg. Dann stellten sich die Lungenprozesse ein, und mit ihnen zugleich die Zyanose von der geschilderten Eigenschaft. Die Bronchitis und Bronchopneumonien führten zu einer Stauung, wie wir sie bei der Pneumonie des Erwachsenen auch oft sehen. Es erfolgte ein Ansammeln von Blut im rechten Ventrikel, der sich seinerseits bemüht, seinen Inhalt zu entleeren. Im allgemeinen reichen seine Kräfte nicht aus, um diese Mehrarbeit zu leisten. Die so sehr gefürchtete Folge ist die Erweiterung des rechten Ventrikels und die rückläufige Stauung ins Venensystem. Hier in unserem Falle stand der rechten Kammer noch ein anderer Ausweg zur Verfügung, nämlich der Ductus Botalli, mit anderen Worten: er pumpte das Blut, das er nicht in den kleinen Kreislauf bringen konnte, durch den Ductus in die Aorta.

Das rein venöse Blut, das so mit dem rein arteriellen der Aorta sich vermischt, wird von dem Blutstrom der Aorta ohne weiteres fortgerissen, dies umso mehr, als der Druck in der Aorta höher ist als der in der Pulmonalis bzw. im Ductus Botalli. Nur eine kleine Strecke des Arcus aortae, nämlich bis zu der Stelle, wo der Ductus in die Aorta einmündet, enthält lediglich arterielles Blut. Von dieser Stelle an abwärts führt die Aorta, seitdem der rechte Ventrikel durch den Ductus einen Teil seines Inhaltes in den Arcus entleert, gemischtes Blut. Aus der kleinen Strecke des Arcus entspringen nun die Gefässe, die den Kopf versorgen, und nun versteht man auch, warum mit Beginn der bronchitischen und broncho-pneumonischen Lungenaffektion die Zyanose den Kopf des Kindes mehr oder weniger verschonte, und einzig und allein an den Körperpartien vom Halse abwärts auftrat. Man darf sich nicht vorstellen, dass die Grenze zwischen normaler und blauer Hautfarbe eine scharfe war, ebensowenig, dass die Verteilung des arteriellen und venösen Blutes in der Aorta ganz genau so vor sich ging, wie wir es etwas schematisch geschildert haben. Eine strikte Absonderung innerhalb einer Flüssigkeit ist eben unmöglich. Das beweist ja auch schon die Tatsache, dass wir eine Zyanose geringen Grades auch im Gesicht konstatierten. Sie kann freilich durch mangelhafte Arterialisierung des Gesamtblutes in der Lunge infolge der entzündlichen Prozesse in ihr bedingt werden. Dieser Faktor spielte selbstverständlich für die Hautfärbung des übrigen Körpers



auch eine Rolle. Er wurde nur übertönt durch die Erhöhung des venösen Blutgehaltes infolge der anatomischen Verhältnisse. Allmählich entwickelte sich ein Circulus vitiosus, indem das Blut, das aus der Cava in die rechte Kammer gelangte, einen höheren Gehalt an venösem Blut hatte als normalerweise, nachdem das Blut ja bereits beim Verlassen des Herzens nicht den physiologischen Sauerstoffgehalt besass. Die Arterialisierung dieses Blutes war, wie ausgeführt, erschwert und durch die mechanische Behinderung wurde durch den Ductus in die Aorta descendens bei jeder Herzaktion Blut geschleudert, das noch weniger Sauerstoff als zuvor enthielt, und so wurde nach und nach eine wachsende Zyanose hervorgerufen.

Es war eine dankbare Aufgabe, die die Klinik dieser beiden angeborenen Herzfehler stellte, epikritisch sich über Einzelheiten der klinischen Symptome an Hand des anatomischen Befundes Rechenschaft zu geben. Abgesehen von dem rein Anatomischen, das Fall 1 zu einem aussergewöhnlichen stempelt, dürfen, wie wir annehmen, beide Beobachtungen darauf Anspruch erheben, einem grösseren Forum unterbreitet zu werden, weil sie einen Einblick gestatten in das Getriebe des Herzens unter abnormalen Verhältnissen, das weitab von dem Gewohnten liegt.

XVI.

Aus Statens Seruminstitut in Kopenhagen (Direktor: Dr. Th. Madsen).

Uebt das Antithyreoidin eine spezifische Wirkung gegenüber dem Morbus Basedowii aus?

Von

Carl Sonne.

Mit dem Namen „Antithyreoidin" (Moebius) bezeichnet man das Serum oder Blut thyreoidektomierter Tiere. Seit 1904 ist das Mittel Handelsware gewesen und ist bei der Behandlung des Morbus Basedowii zur Verwendung gekommen. Trotz der unzweifelhaften Verbreitung, welche diese Behandlung im Laufe der Jahre erhalten hat, kann man keineswegs sagen, dass der Beweis dafür geführt worden ist, dass das Antithyreoidin tatsächlich eine spezifische Wirkung gegenüber dem Morbus Basedowii ausübt oder dass es überhaupt gezeigt worden ist, dass das Blut aus thyreoidektomierten Tieren jemals spezifische Antikörper gegenüber dem Thyreoideasekret enthält.

Dass zahlreiche Autoren der Meinung sind, eine günstige Wirkung bei der Antithyreoidinbehandlung der in der Regel hochgradig nervös beeinflussbaren Basedowpatienten beobachtet haben, kann kaum allein zur Behauptung berechtigen, dass das Mittel spezifisch ist.

Im Jahre 1906 berichtet Stransky[1]) über 77 mit Antithyreoidin behandelte Fälle von Morbus Basedowii; es handelt sich teils um eigene, teils um früher veröffentlichte Fälle. Bezüglich der 32 Fälle sind die Berichte so unvollständig, dass nichts Bestimmtes darüber gesagt werden kann. Zwischen den übrigen 45 Fällen meint er in 40 eine Besserung beobachtet zu haben, während 5 Fälle als unbeeinflusste betrachtet werden. Die Besserung war nicht nur von subjektiver Art, sondern auch bisweilen von objektiver, indem man angeblich nicht selten einen Schwund oder jedenfalls eine Abnahme der Struma beobachtet hat.

Spätere Autoren wie Galli-Valerio, v. Rochaz[2]), Baumann[3]), Helmke[4]), Rosenberger[5]) u. a. m. meinen auch, günstige Erfolge nach

1) Wiener med. Presse. 1906. Nr. 10 u. 11.
2) Therapeutische Monatshefte. Juli 1909.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
4) Med. Klinik. 1907. Nr. 50.
5) Zentralbl. für innere Med. 1909. Nr. 36.



der Verwendung des Mittels gesehen zu haben und nur wenige Autoren haben angegeben, dem Mittel gar keine Wirkung zuschreiben zu können. A. Eulenburg[1]), welcher im Jahre 1905 der Meinung ist, dass er in einigen Fällen recht günstige Erfolge beobachtet hat, berichtet im Jahre 1906, dass er später das Antithyreoidin bei einigen ausgewählten Fällen von Morbus Basedowii probiert hat, ohne irgendwelche spezifische Wirkung zu sehen; manchmal stellte sich wohl ein geringes Schwinden der Struma ein, die kardiovaskulären Störungen wurden aber auffallend wenig beeinflusst; in einem Falle trat sogar stärkere Tachykardie und sehr unregelmässige Herzaktion ein. Heinze[2]) hat in 5 Fällen nur eine geringe Besserung gesehen, welche ebensowohl von der übrigen Behandlung herrühren konnte, und schliesslich hat Ohlemann[3]), der seinen eigenen Morbus Basedowii behandelt hat, vermehrte Pulsfrequenz, Schweiss und Tremor nach der Einnahme von Antithyreoidin bekommen.

Ebensowenig wie es auf Grund der bisher veröffentlichten Untersuchungen möglich ist, einen bestimmten Eindruck davon zu erhalten, ob das Mittel eine spezifische Wirkung hat oder nicht, habe ich auch keine Untersuchungen darüber gefunden, ob es möglich gewesen ist, durch Tierexperimente die vermutete Spezifität zu beweisen.

Um dänischen Aerzten Gelegenheit zur Probierung des Mittels zu geben, hat das Statens Seruminstitut in Kopenhagen schon im Jahre 1903 mit der Darstellung desselben angefangen. Seit der Zeit hat das Institut fortwährend das Mittel dargestellt und obwohl auch hier einzelne Aerzte sind, besonders die leitenden Aerzte der grossen Krankenhäuser, die der Meinung sind, keine sicheren Erfolge der Antithyreoidinbehandlung gesehen zu haben (Gram u. m. a.), ist die Nachfrage jedoch fortwährend steigend[4]) gewesen.

Vom Direktor des Seruminstituts Dr. Th. Madsen aufgefordert, habe ich 2 Jahre hindurch einige sowohl klinische als experimentelle Untersuchungen unternommen, um zu eruieren, ob der fragliche spezifische Antikörper im „Antithyreoidin“ sich überhaupt nachweisen lässt.

Bevor ich zur Beschreibung dieser Versuche übergehe, werde ich indessen erst näher erwähnen, auf welche Weise die Antithyreoidindarstellung stattgefunden hat.

Vom Februar 1903 bis März 1913 sind im Institute im ganzen 87 Ziegen thyreoidektomiert worden.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44 und „Die deutsche Klinik in Vorlesungen“. 1906. 20. Vorlesung.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 755.

3) Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 1883.

4) Das getrocknete Blut wird zu Tabletten à 0,35 g verarbeitet. Der Preis ist 5 Oere pro Stück. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten erhält aber nach ärztlichem Bedürftigkeitsschein das Mittel kostenlos.



Die Operation ist in der Regel sehr leicht auszuführen; die beiden 3—4 cm langen Fetzen beiderseits von der Cart. cricoidea, die mitunter mittels eines dünnen Stranges, mitunter nicht verbunden sind, lassen sich leicht entfernen, ohne dass die daraus entstehende Blutung jemals Schwierigkeiten verursacht hat. Sechs der Ziegen sind in unmittelbarem Anschluss an die Operation gestorben, 2 wahrscheinlich wegen der Narkose (Aether), 2 infolge Atembeschwerden (Durchschneiden des N. laryngeus); 1 starb unter Krampfanfällen nach der Operation (Entfernung der Gl. parathyreoidea) und schliesslich 1 an Infektion durch die Operationswunde. Die Ziegen sind in der Regel völlig lebhaft gleich nach der Operation und der Wundverlauf vollständig reaktionslos.

Die beiden Seitenlappen der Gl. thyreoidea lassen sich immer leicht im ganzen entfernen.

Wenn die Operationswunde geheilt ist, hat man immer sofort die Tiere zur Antithyreoidindarstellung verwendet. Falls eine operierte Ziege myxödematös wird, zeigen sich die ersten Zeichen dieses Zustandes in der Regel immer 1—2 Monate nach der Operation. Das Tier wird weniger lebhaft und die Fresslust nimmt ab; bald darauf werden die Haare struppig und zerzaust und fallen oft in grösseren oder kleineren Partien, besonders auf dem Rücken, ab; gleichzeitig wird der Gang etwas beschwerlich, indem etwas Starrheit in den Muskeln der Hinterbeine auftritt. Allmählich wird das Tier abgestumpfter, steht unbeweglich, zittert vor Kälte und hat eine nur äusserst geringe Fresslust; oft stellt sich ein grösserer oder geringerer Darmmeteorismus ein, wobei der Bauch gespannt wird; der Zustand kann sich mitunter vorübergehend bessern, und zwar besonders im Sommer; bald wird aber das Tier wieder mitgenommen; es kann zuletzt kaum gehen und fällt, wenn man es anstösst. Wenn man vermutet, dass die myxödematösen Tiere sich nicht länger erhalten lassen, werden sie getötet.

Bei der Sektion eines solchen Tieres sieht man überall in der Subkutis, in der Peritonealhöhle, im Omentum, am Perikardium usw. ein eigentümlich gelatinöses Oedem, sonst aber ist bei den Organen nichts Besonderes zu bemerken.

Die längste Zeit, welche eine Ziege, die unmittelbar nach der Thyreoidektomie myxödematös geworden ist, gelebt hat, ist $3^1/_2$ Jahre nach der Operation, gewöhnlich sterben sie weit früher, am häufigsten etwa 1 Jahr oder weniger danach.

35 myxödematöse Ziegen haben durchschnittlich 14 Monate nach der Operation gelebt und von diesen eine $3^1/_2$ Jahre, zwei 3 Jahre und zwei 2 Jahre, die übrigen alle eine kürzere Zeit. Nur einzelne Ziegen, im ganzen sechs, fingen erst längere Zeit nach der Operation an zu erkranken und zwar von $^1/_2$ bis 8 Jahre nach derselben; bis zu dieser Zeit waren sie anscheinend völlig gesund und sind dann mehr oder weniger plötzlich schwach geworden, worauf das typische Krankheitsbild sich im Laufe von

wenigen Monaten entwickelt hat, um schnell so stark zuzunehmen, dass man die Tiere töten musste.

Andererseits haben zahlreiche Ziegen nie myxödematöse Symptome dargeboten und überhaupt im Anschluss an die Operation keine anderen Krankheitssymptome. Von den 87 operierten Ziegen gilt dieses für 41, was somit der Hälfte entspricht. Eine natürliche Folge dieses Verhaltens ist, dass der gesamte Bestand von thyreoidektomierte Ziegen allmählich ärmer an myxödematösen Ziegen wird, indem die Sterblichkeit unter diesen, wie erwähnt, weit grösser ist als unter den nicht myxödematösen. Zurzeit (Oktober 1913) sind somit 20 thyreoidektomierten Ziegen am Leben, von welchen nur drei mehr oder weniger ausgesprochen myxödematös sind (die, welche es am längsten gewesen sind, sind 2 Jahre krank gewesen), während 17 keine Zeichen des erwähnten Leidens dargeboten haben. Unter diesen findet sich eine, die 9 Jahre nach der Operation gelebt hat, zwei, die 8 Jahre, eine 7 Jahre, zwei 6 Jahre, eine 5 Jahre und die übrigen wenigere Jahre nach dieser.

Wie früher erwähnt, ist das Blut für die Darstellung der Antithyreoidintabletten allen thyreoidektomierten Ziegen entnommen worden.

An einzelnen der thyreoidektomierten nicht myxödematösen Ziegen ist Revisionsoperation vorgenommen worden; bei einer solchen hat man aber nie Zeichen von Thyreoideagewebe gefunden.

Obwohl man wiederholt die Aufmerksamkeit darauf gelenkt hat, ob Antithyreoidin aus thyreoidektomierten Ziegen mit oder ohne nachfolgendes myxödematöses Leiden von verschiedener Wirkung sei und dann und wann diese beiden Produkte getrennt gehalten hat, hat man nie einen Eindruck von Verschiedenheiten dieser gehabt.

Seitdem ich seit etwas über 2 Jahren mit diesen Untersuchungen anfing, habe ich so gut wie alle die gestorbenen thyreoidektomierten Ziegen, sowohl myxödematöse als anscheinend normale, seziert. Ich habe 9 der ersten und 5 der zweiten Kategorie seziert. Von den letzteren 5 sind 2 während eines akuten Diarrhöeanfalles gestorben, eine nach einem Beinbruche getötet und zwei an unbekannter Ursache (Alter?) gestorben; sie hatten 5 bis 9 Jahre nach der Operation gelebt; die 9 myxödematösen Ziegen waren alle an diesem Leiden gestorben. Ich hatte dann besonders die Halsorgane sorgfältig untersucht. Keine dieser 14 Ziegen hatte Spuren von Gland. thyr. an der normalen Stelle. Unmittelbar an der Aussenseite der langen Trachea wurden bei den meisten Ziegen einige kleinere oder grössere glandelähnliche Körper gefunden, und solche wurden an 7 der 9 myxödematösen Ziegen gefunden. Es stellte sich aber beim Mikroskopieren heraus, dass es sich ausschliesslich um Lymphdrüsen handelte, und in keiner dieser Ziegen wurden auch nur Spuren von Thyreoideagewebe gefunden.

Dagegen wurde bei den 5 nicht myxödematösen Ziegen an der linken Seite der Trachea ganz unten bei der Apertura sup. thorac. — das



heisst etwa 20—30 cm von dem normalen Platze der Gland. thyr. — immer ein bohnen- bis haselnussgrosser ziemlich fester drüsenähnlicher Körper gefunden, welcher sich beim Mikroskopieren konstant als typisches funktionsfähiges Thyreoideagewebe erwies.

Es ist somit ausser Zweifel, dass die an diesen 5 Tieren vorgenommene Thyreoidektomie gar nicht das gewünschte Resultat ergeben hat, und da der Fund von Nebenthyreoidea eine konstante Tatsache bei allen untersuchten normalen Tieren gewesen ist, im Gegensatze zum negativen Befunde bei sämtlichen untersuchten myxödematösen, muss man vermuten, dass alle Ziegen, die nach der Thyreoidektomie nicht myxödematös geworden sind, eine Nebenthyreoidea besitzen, und dass jedenfalls bei diesen Ziegen keine Rede von einer Bildung eines spezifischen Antikörpers gegenüber Morbus Basedowii sein kann.

Bei einer einzelnen der sezierten nicht myxödematösen Ziegen bestand die gefundene Nebendrüse hauptsächlich aus Bindegewebe, worin einzelne „Inseln" mit zum Teil degeneriertem Thyreoideagewebe lagen, und ich bin der Meinung, dass diese Ziege, falls sie weiter gelebt hätte, wahrscheinlich allmählich myxödematös geworden wäre. Die früher erwähnten Ziegen, die erst längere Zeit nach der Operation myxödematös zu werden anfingen, haben sich somit wahrscheinlich einige Zeit mit einer Nebendrüse helfen können, welche dann allmählich degeneriert ist.

Als es unmöglich war, durch Blut aus Ziegen allein die Nachfrage zu befriedigen, hat man auch das Blut thyreoidektomierter Pferde verwendet. Von diesen sind seit 1904 im Institute 8 gewesen. Sie haben alle etwa $^1/_4$ Jahr nach der Operation Symptome wie zunehmende Stumpfheit, starre Bewegungen, herabgesetzte Fresslust, starre, glanzlose Haare und Neigung zum Frieren bekommen, und haben auch eine verhältnismässig geringe Lebenszeit gehabt (etwa 2 Jahre nach der Operation). Zurzeit (Oktober 1913) leben noch 4 thyreoidektomierte Pferde. Bis seit einem Jahre wurden in der Regel gleichzeitig nur ein und nie mehr als zwei solcher Pferde verwendet.

Nach dem Obenstehenden zu urteilen, ist es vermeintlich ausser Zweifel, dass der grösste Teil der allmählich als Antithyreoidin ausgelieferten Bluttabletten in der Tat entweder aus in jeder Beziehung normalem Blute bestanden haben oder jedenfalls in der Regel nur Beimengungen von äusserst kleinen Mengen des hypothetischen „Antikörpers" enthalten haben.

Die Untersuchungen, welche ich unternommen habe, um möglicherweise den hypothetischen Antikörper im sogenannten Antithyreoidin nachzuweisen, sind teils Tierexperimente, teils Beobachtungen der Erfolge an Patienten mit Morbus Basedowii gewesen. Das für die Versuche verwendete „Antithyreoidin" war selbstverständlich ausschliesslich thyreoidektomierten Tieren mit myxödematösen Symptomen entnommen.



Tierexperimente.

Die Versuche, welche hier am meisten naheliegend waren, waren Tiere durch Fütterung mit Thyreoideagewebe zu hyperthyreoidisieren, um dadurch zu probieren, ob das Antithyreoidin eine antagonistische Wirkung gegenüber der Hyperthyreoidisation ausübte.

Es ist ja eine schon längst bekannte Tatsache, dass ein derartiger Zustand sich sehr leicht an Tieren hervorrufen lässt.

Die Hyperthyreoidisation zeigt sich durch einen verstärkten Stoffwechsel, am öftesten in Verbindung mit Symptomen wie Tachykardie, Tremor, Exzitation, Dyspnoe, gastro-intestinalen Störungen und etwas seltener Exophthalmus [Ballet und Enriques[1]), Lepine[2]), Mayerle[3]), Fennyvessy[4]) u. m. a.], d. h. Symptome, die in hohem Grade an den Mb. Basedowii erinnern.

Ich habe damit angefangen Kaninchen zerquetschte Ochsenthyreoidea in Wasser aufgeschwemmt und durch eine Schlundsonde in den Magen injiziert zu geben. Bei einer täglichen Dosis von etwa 5 g Drüse wurden die Symptome sehr heftige. Bei einem Tiere von etwa 3000 g Gewicht stellte sich nach 12 Tagen ein Gewichtsverlust auf etwa 800 g ein. Die Respiration wurde dyspnoisch, die Herzaktion völlig tumultuarisch, und es stellten sich beim Aufheben des Tieres vom Boden spastische Zuckungen ein; allmählich wurde es kraftloser, lag stumpf da, und starb unter starker Diarrhoe am 12. Tage. — Darnach versuchte ich teils einige Kaninchen mit Thyreoideaaufschwemmung + mehreren Kubikzentimetern Serum aus thyreoidektomierten Ziegen zu füttern, teils andere mit Thyreoideaaufschwemmung und Serum aus normalen Ziegen, es wurde aber bald ersichtlich, dass das typisch ausgesprochene Bild einer Hyperthyreoidisation unmöglich, selbst bei ziemlich grossen täglichen Dosen von Antithyreoidin (bis 10 ccm Serum täglich), nachzuweisen war, und es wurde notwendig, erst zu untersuchen, wie kleine Mengen von Gl. thyreoidea dargereicht werden konnten, um eine eben sicher nachweisbare Wirkung zu erzielen, und darnach diese kleinste Dosis bei den Fütterungsversuchen zu verwenden.

Indem ich zur Verwendung der gegenüber Ochsenthyreoidea mindestens ebenso beeinflussbaren Meerschweinchen überging, und bei diesen allmählich die Dosis herabsetzte, stellte es sich heraus, dass ich bei täglicher Darreichung von 1,25 cg getrockneter pulverisierter Drüse noch eine sichere und leicht nachweisbare Beeinflussung auf das Gewicht der Tiere erzielte, während bei niedrigeren Dosen eine solche schwer zu erkennen war. Bei einer so kleinen täglichen Dosis stellten sich in der

1) La semaine médicale. 1894, p. 536 und 1895, p. 329.
2) Lancet. 1894. August.
3) Zeitschr. f. klin. Med. 1910. Bd. 91.
4) Wiener klin. Wochenschr. 1900. S. 125.

Regel keine anderen leicht beobachtbaren Symptome der Thyreoidisation ein; am öftesten trat allmählich eine gewisse Angewöhnung ein, während welcher das Gewicht des Tieres wieder mehr normal stieg. Einzelne Tiere gingen jedoch nach kürzerer oder längerer Fütterung unter gastrointestinalen Symptomen zugrunde.

Die Gl. thyreoidea und die Blutpräparate wurden als Pillen gegeben. Ich habe anfangs versucht andere Fütterungsmethoden zu verwenden; das bequemste war aber Pillen mittels einer Pinzette in den Mund des Tieres einzuführen, indem man mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand das Maul aufsperrte. Das Meerschweinchen kaut und verschluckt dann in der Regel sofort die Pille, nur äusserst selten wird sie wieder ausgespieen, und das Tier wird dann leicht nach wiederholtem Einführen zum Fressen der Pille gezwungen.

Im nachfolgenden wird durch D (Drüse) eine Pille, die 0,0125 g getrocknete Ochsenthyreoidea enthält, bezeichnet, durch A (Antithyreoidin) eine solche mit 0,06 g getrocknetem, pulverisiertem Blut aus einer thyreoidektomierten myxödematösen Ziege, und mit N. B. (normales Blut) eine solche mit derselben Menge getrocknetem, pulverisiertem Blut aus einer normalen Ziege.

Ausser den in der untenstehenden Tabelle angeführten Versuchen, habe ich zahlreiche andere Fütterungsversuche ausgeführt, welche indessen hauptsächlich zur Ausbildung der Technik gedient haben und übrigens Resultate ergeben haben, die den hier erwähnten nicht widersprechen.

Es handelt sich hier um 15 Meerschweinchen, 7 Männchen und 8 Weibchen, die alle gleichzeitig im Versuche waren, die Männchen in einem Käfig und die Weibchen in einem anderen, um Gravidität zu vermeiden. Das ursprüngliche Gewicht sämtlicher Tiere war etwa 300 g, und es handelte sich somit um noch nicht erwachsene Tiere, die bekanntlich allmählich an Gewicht zunehmen. Von der Pillenfütterung abgesehen, erhielten sie alle dieselbe Nahrung, aus Gerste, Heu und Rüben bestehend.

Die Tiere wurden täglich und immer zu derselben Tageszeit gewogen. Nach der Wägung wurden die Pillen eingegeben. Kein Tier hat fortwährend dieselbe Pillendosis erhalten; nach Verlauf einiger Tage (öftestens 4) wird eine andere Pillenkombination gegeben. Schliesslich sind die Tiere alle in 2 Perioden mit reiner Pillenmasse gefüttert worden, um zu sehen, ob diese an sich oder die Manipulationen bei der Fütterung irgend einen Einfluss auf die Gewichtsschwankungen haben konnten.

Es wird unten beispielsweise angeführt, in welcher Weise die Pillenfütterung variiert worden ist, und es wird aus dem Schema für Nr. 1 der Weibchen hervorgehen, welchen Einfluss sie auf die Gewichtsschwankungen ausüben kann.

Ursprüngliches Gewicht 295 g.



Fütterung mit	In Tagen	Gewicht danach	Gewichts-zunahme
Pillenmasse	4	310	+ 15
0,0125 D.	4	300	— 10
Pillenmasse	3	335	+ 35
0,0125 D. + 0,06 A. . . .	4	330	— 5
do. + 0,06 N.B. . .	4	345	+ 15
do. + 0,06 A. . . .	4	355	+ 10
do. + 0,06 N.B. . .	4	370	+ 15
do. + 0,06 A. . . .	4	365	— 5
do. + 0,06 N.B. . .	4	355	+ 10
do. + 0,06 A. . . .	4	360	+ 5
Keine Pillen	**4**	**410**	**+ 50**
0,0125 D.	4	380	— 30
0,0125 D. + 0,12 A. . . .	4	400	+ 20
0,0125 D.	4	410	+ 10
0,0125 D. + 0,12 A. . . .	4	425	+ 15
0,0125 D.	4	425	0
0,0125 D. + 0,12 A. . . .	3	435	+ 10

Auch bei den anderen Tieren ist nach ähnlichen Prinzipien mit den Pillenkombinationen gewechselt worden, doch sind bezüglich einiger der Tiere zwischen jeder neuen Pillenkombination zweitägige Perioden mit keiner Pilleneingabe eingeschaltet worden.

In der untenstehenden Tabelle sind die Gewichtszunahmen in den Perioden, wo dasselbe Tier dieselbe Pillenkombination erhalten hat, addiert worden, und durch die eingeklammerte Zahl wird bezeichnet, um wie viele Tage es im ganzen gehandelt hat. In den 3 letzten senkrechten Rubriken sind die Gewichtszunahmen in den Perioden, wo gleichartige Pillenkombinationen gegeben worden sind, addiert worden, und

T a-

Tägliche Füllung mit:	Pillenmasse		Keine Pillen		0,0125 g Drüse		0,0125 g Drüse + 0,06 g Antithyr.		0,0125 g Drüse + 0,12 g Antithyr.	
Gewichts-zunahme	im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag
♂ Nr. 1	+ 45 (7)	6,43	+ 55 (12)	4,58	+ 30 (15)	2,00	+ 10 (12)	0,83	+ 5 (11)	0,45
„ 2	+ 30 (7)	4,29	+ 50 (12)	4,17	+ 40 (15)	2,67	0 (12)	0,00	0 (11)	0,00
„ 3	+ 40 (7)	5,91	+100 (12)	8,33	+ 40 (15)	2,67	− 5 (12)	− 0,42	+ 15 (11)	1,36
„ 4	+ 25 (7)	3.59	+ 70 (12)	5,83	+ 5 (4)	1,25	+ 15 (8)	1,88	+ 15 (11)	1,36
„ 5	+ 30 (7)	4,29	+ 80 (12)	6,67	0 (4)	0,00	+ 15 (8)	1,88	− 5 (11)	− 0,45
„ 6	+ 40 (7)	5,91	+ 95 (12)	7,92	+ 10 (4)	− 2,50	+ 10 (8)	1,25	+ 35 (11)	3,18
„ 7	+ 25 (7)	3,59	+ 95 (12)	7,92	0 (4)	− 0,00	+ 5 (8)	0,63	+ 45 (11)	4,09
♀ Nr. 1	+ 50 (7)	7,14	—	—	− 35 (15)	− 2,33	+ 15 (16)	0,94	+ 45 (11)	4.09
„ 2	− 5 (7)	− 0,71	—	—	− 15 (15)	− 1,00	+ 35 (16)	2,19	− 10 (11)	− 0,91
„ 3	+ 50 (7)	7,14	—	—	− 20 (15)	− 1,33	− 10 (16)	− 0,63	+ 25 (11)	2,27
„ 4	+ 55 (7)	7,86	—	—	+ 20 (15)	+ 1,33	+ 60 (16)	3,75	− 15 (11)	− 1,36
„ 5	+ 50 (7)	7,14	—	—	− 30 (4)	− 7,50	+ 25 (12)	2,08	− 15 (11)	− 1,36
„ 6	+ 10 (7)	1,43	—	—	− 15 (4)	− 3,75	+ 10 (12)	0,83	+ 40 (11)	3,64
„ 7	+ 50 (7)	7,14	—	—	− 30 (4)	− 7,50	+ 10 (12)	0,83	+ 30 (11)	2.73
„ 8	+ 35 (7)	5,00	—	—	− 15 (4)	− 3,75	+ 25 (12)	2,08	+ 5 (11)	0,45
Im ganzen	535 (105)	5,1	545 (84)	6,5	15 (137)	− 0,1	220 (180)	1,2	215 (165)	1,3

schliesslich steht in der letzten wagerechten Rubrik die Summe der Gewichtszunahmen sämtlicher Tiere in gleichen Perioden.

Der Versuch wurde etwa 2 Monate hindurch fortgesetzt, und indem es sich für jedes Tier um etwa 60 Tage handelt, sind die Gewichtsschwankungen für sämtliche Tiere durch 929 Tage beobachtet worden.

Man sieht erstens, dass Fütterung mit Pillenmasse allein (Manipulationen usw.) jedenfalls keinen wesentlichen Einfluss gehabt hat, indem die tägliche Gewichtszunahme in 105 Tagen durchschnittlich 5,1 g gewesen ist, während in 84 Tagen, wo überhaupt keine Pillen gegeben worden sind, eine Gewichtszunahme von 6,5 g stattfindet. Der Unterschied zwischen diesen Zahlen ist im Vergleich mit dem Unterschiede zwischen der niedrigsten dieser Zahlen (5,1) und der täglichen Gewichtszunahme in den Perioden mit Drüsenfütterung nur ein geringer. — In 137 Tagen mit Drüsenfütterung allein findet sich somit eine Gewichtszunahme von ÷ 0,1 g; etwas grösser ist die Gewichtszunahme in den Perioden gewesen, wo Drüse mit Blutpräparat zusammen gegeben wurde (tatsächlich ist dies nur anscheinend der Fall, wie es später erklärt wird); aber selbst in diesen Perioden, wo sowohl Drüse als Blutpräparate verabreicht worden sind, ist die Gewichtszunahme (etwas über 1 g) jedoch beträchtlich geringer als wenn nur reine Pillenmasse gegeben ist. **Man kann keinen Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen den Perioden, wo Drüse + Antithyreoidin gegeben worden ist und denen, wo Drüse + Blut aus normalen Ziegen zur Verwendung gekommen ist, finden.** Die Gewichtszunahme ist in beiden Fällen so gut wie dieselbe. Sie ist pro Tag in den Perioden mit D + A durch 180 Tage 1,2 g,

...elle I.

0,0125 g Drüse + 0,06 g norm. Blutes		0,0125 g Drüse + 0,12 g norm. Blutes		Pillenmasse; keine Pillen		Drüse und normales Blut		Drüse und Antithyreoidin	
im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag	im ganzen	pro Tag
+ 20 (8)	2,50	—	—	100 (19)	5,26	20 (8)	2,50	15 (23)	0,65
0 (8)	0,00	—	—	80 (19)	4,21	0 (8)	0,00	0 (23)	0,00
· 20 (8)	- 2,50	—	—	140 (19)	7,37	− 20 (8)	− 2,50	10 (23)	0,43
⊦ 20 (12)	1,67	+ 25 (11)	2,27	95 (19)	5,00	45 (23)	1,96	30 (19)	1,58
· 15 (12)	− 1,25	+ 10 (11)	0,91	110 (19)	5,79	− 5 (23)	- 0,22	10 (19)	0,53
- 15 (12)	− 1,25	+ 30 (11)	2,73	135 (19)	7,11	15 (23)	0,65	45 (19)	2,37
- 5 (12)	0,42	0 (11)	0,00	120 (19)	6,32	5 (23)	0,22	50 (19)	2,63
· 20 (12)	1,67	—	—	50 (7)	7,14	20 (12)	1,67	60 (27)	2,22
· 10 (12)	− 0,83	—	—	- 5 (7)	− 0,71	− 10 (12)	− 0,83	25 (27)	0,93
· 30 (12)	2,50	—	—	50 (7)	7,14	30 (12)	2,50	15 (27)	0,56
30 (12)	2,50	—	—	55 (7)	7,86	30 (12)	2,50	45 (27)	1,67
· 15 (16)	0,94	+ 30 (11)	2,73	50 (7)	7,14	45 (27)	1,67	10 (23)	0,43
· 50 (16)	3,13	0 (11)	0,00	10 (7)	1,43	50 (27)	1,85	50 (23)	2,17
35 (16)	2,19	+ 15 (11)	1,36	50 (7)	7,14	50 (27)	1,85	40 (23)	1,74
15 (12)	1,25	+ 10 (11)	0,91	37 (7)	5,00	25 (23)	1,09	30 (23)	1,30
80 (180)	1,0	120 (88)	1,4	1080 (189)	5,7	300 (268)	1,1	435 (345)	1,3

während sie für 180 Tage mit D + NB 1,0 g ist; für D + 2 A ist sie durch 165 Tage 1,3 g und für D + 2 NB 1,4 g durch 88 Tage, oder für sämtliche Perioden mit D und A in 345 Tagen durchschnittlich 1,3 g, während sie für die Perioden mit D und NB in 268 Tagen durchschnittlich 1,1 g ist, d. h. im ganzen die bestmögliche Uebereinstimmung.

Nach der Aufstellung in der Tabelle zu urteilen, könnte es wie erwähnt aussehen, als ob die Blutfütterung an und für sich einen Einfluss auf die Drüsenfütterung ausübe. Dies ist aber tatsächlich nicht der Fall, denn so wie der Versuch ausgeführt worden ist, können die addierten Perioden mit D allein nicht mit den Perioden mit Drüsen- und Blutfütterung verglichen werden. Einige der Perioden mit alleiniger Drüsenfütterung (vgl. das erste Schema S. 236) finden sich nämlich im Anfange des Versuches, wo die Tiere am meisten beeinflussbar von den Thyreoideakörpern sind, während später bis zu einem gewissen Grade Angewöhnung sich einstellt (dass die Angewöhnung jedoch nie eine absolute wird, geht daraus hervor, dass immer eine plötzliche Steigerung der Gewichtskurve am Ende einer selbst ziemlich lange andauernden Drüsenfütterung eintritt); die Fütterungsperioden mit D + A und D + NB bzw. mit D + 2 A und D + 2 NB können dagegen, so wie es auch getan worden ist, sehr wohl direkt verglichen werden, indem A und NB immer an entsprechenden Zeitpunkten gegeben worden sind.

Werden die Gewichtszunahmen sämtlicher Tiere in der Vorperiode mit alleiniger Drüsenfütterung, welche alle Tiere durchgemacht haben, zusammengezählt, erhält man das untenstehende.

♂ Nr. 1	+ 10 (4)	♀ Nr. 1	— 10 (4)
„ 2	0 (4)	„ 2	— 35 (4)
„ 3	0 (4)	„ 3	— 25 (4)
„ 4	+ 5 (4)	„ 4	+ 5 (4)
„ 5	0 (4)	„ 5	— 30 (4)
„ 6	+ 10 (4)	„ 6	— 15 (4)
„ 7	0 (4)	„ 7	— 30 (4)
		„ 8	— 15 (4)

d. h. im ganzen — 130 g in 60 Tagen und somit durchschnittlich — 2,2 g pro Tag.

Bei einigen der Tiere finden sich Perioden mit alleiniger Drüsenfütterung, die zwischen die Perioden mit Drüsen- + Blutfütterung fallen und sich deswegen mit diesen vergleichen lassen; sie sehen so aus:

♂ Nr. 1	+ 20 (11)	♀ Nr. 1	— 20 (11)
„ 2	+ 40 (11)	„ 2	+ 15 (11)
„ 3	+ 40 (11)	„ 3	+ 5 (11)
		„ 4	+ 15 (11)

Im Ganzen + 115 (77), d. h. + 1,5 g pro Tag im Durchschnitt. Vergleichsweise hat Drüsenfütterung mit Blutfütterung zusammen in 613 Tagen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 1,2 g pro Tag ergeben, was somit keineswegs eine grössere Gewichtszunahme ist.



Das Resultat dieser Fütterungsversuche ist also, dass man bei der Blutfütterung überhaupt keinen Einfluss auf die Thyroideawirkung beobachtet hat und zwar weder wenn es sich um Blut aus gesunden, nicht operierten, noch um Blut aus thyreoidektomierten myxödematösen Ziegen (Antithyreoidin) handelte.

Es ist wohl nicht ausgeschlossen, dass man durch tägliche Verabreichung von grossen Blutmengen eine Wirkung spüren konnte; da aber 6 cg für ein Meerschweinchen etwa 20 g für einen Menschen entsprechen würde, muss man gestehen, dass ich hier eine recht grosse Dosis verwendet habe, und Fütterung mit grösseren Dosen hat dann kaum irgendein, jedenfalls kein praktisches Interesse.

Ausser diesen Fütterungsversuchen habe ich eine Reihe Experimente ad modum Hunt ausgeführt.

Nach einer vom amerikanischen Forscher Reid Hunt[1]) angegebenen Methode ist man imstande, die Wirkung von Spuren von Thyreoideakörpern (unter gewissen Verhältnissen bis 1 mg getrockneter Gl. thyreoidea) biologisch nachzuweisen. Es wird zu weitschweifig, an dieser Stelle näher auf die Erklärung seiner Methode und die damit erhaltenen Resultate einzugehen, und ich werde deshalb nur anführen, dass sie darauf basiert ist, dass weisse Mäuse, welche einige Tage (z. B. 10) mit dem Futter ganz geringe Mengen der Gl. thyreoidea irgendeines Tieres eingenommen haben, die Fähigkeit erhalten, eine oft mehrere Male grössere Dosis subkutan injizierten Azetonitrils ertragen zu können, als die, durch welche Kontrolltiere innerhalb kurzer Zeit getötet werden. Es ist notwendig, die Versuche mit grösster Sorgfalt auszuführen, und besonders müssen die Mäuse lange Zeit vor dem Versuche unter absolut gleichartigen Verhältnissen gelebt haben. Trotzdem dass Hunt schon im Jahre 1909 eine grössere Arbeit über die Messung der Stärke verschiedener Thyreoideapräparate mittels dieser Methode veröffentlicht hat, wurde sie später nur in äusserst geringem Grade verwendet, und kein Untersucher könnte auch nur annähernd so schöne Versuche mitteilen.

Ebenso wie es naheliegend war, das Blut aus Basedowpatienten mittels der Azetonitrilmethode zu untersuchen, wodurch jedoch nur eine sehr zweifelhafte Vermehrung der Resistenz der Mäuse gegenüber Azetonitril beobachtet worden ist [Hunt, Ghedini[2])], hat man selbstverständlich auch die Wirkung des Blutes thyreoidektomierter Tiere probiert. Hunt hat einige wenige Versuche mit dem amerikanischen Handelspräparat Thyreoidektin (getrocknetes Blut aus thyreoidektomierten

1) Publ. Health a. Marine-Hospital Service of the U. S. Bulletin. No. 47. Washington 1909.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 21.



Hammeln) unternommen. In zwei Fällen erhält er eine geringe, der Wirkung des Thyreoideapräparates entgegengesetzte Wirkung, in einem Falle kommt aber keine Wirkung zum Vorschein; er hat indessen beobachtet, dass getrocknetes Blut aus normalen Hammeln eine ähnliche Wirkung geben kann. Ghedini hat bei derselben Methode keine Wirkung vom Antithyreoidin (Merck) gesehen. Beide Verfasser teilen indessen nichts darüber mit, ob das verwendete Antithyreoidin aus myxödematösen Tieren gestammt hat, weshalb die Möglichkeit naheliegend ist, wie es aus dem über die Ziegen des Seruminstitutes oben mitgeteilten hervorgeht, dass es in ihren Versuchen sich in der Tat um Blut aus in jeder Beziehung normalen Tieren gehandelt hat. Paul Trendelenburg[1]) hat ein ganz anderes Resultat erhalten; er verwendete für seine Versuche Blut aus thyreoidektomierten Katzen. Durch Fütterung von Mäusen mit diesem Blute wurden sie deutlich resistenter gegenüber Azetonitril, d. h. ganz wie bei Fütterung mit Thyreoideapräparaten, und er schliesst daraus, dass der in der Gl. thyreoidea wirksame Körper, welcher normaliter hauptsächlich nur in der Drüse sich findet, nach dem Entfernen dieser hauptsächlich ins Blut übergeht. Dieser Theorie zufolge sollte man somit vermuten, dass das sogenannte Antithyreoidin direkt schädlich auf Patienten mit Mb. Basedowii einwirkt. Das Blut dieser Katzen lässt sich vielleicht kaum mit dem Antithyreoidin vergleichen, es ist in den ersten Tagen nach der Operation entnommen, während die Tiere in einem völlig stumpfen und indolenten Zustande sich befinden, und sie sterben immer nach wenigen Tagen unter akuten Vergiftungssymptomen, ohne dass ihr Zustand typisch myxödematös gewesen ist.

Die nach Hunt zum Nachweis der eventuell spezifischen Wirkung des Antithyreoidins gemachten Versuche können somit nicht als ausreichend bezeichnet werden, umsomehr als niemand probiert hat, welchen Einfluss die Blutpräparate auf die Tiere ausüben, welche gleichzeitig mit Thyreoideapräparaten gefüttert werden.

Es gelang mir erst nach einigen Schwierigkeiten, einigermassen wohlgelungene Versuche nach der Methode von Hunt auszuführen; es zeigte sich somit, dass das Azetonitril, welches für mich im Handel zugänglich war (von Merck und Kahlbaum), für Reihen von Mäusen, die unter völlig denselben Bedingungen gehalten waren, nicht dieselbe tödliche Dosis hatte. Erst nachdem ich durch das Wohlwollen des Prof. Biilmann ein im chemischen Laboratorium der Kopenhagener Universität hergestelltes Präparat erhielt, wofür ich hier meinen besten Dank ausspreche, gelang es mir, bessere Resultate zu erzielen.

Dass Fütterung der Mäuse mit Gl. thyreoidea eine beträchtlich vermehrte Resistenz gegenüber Azetonitril ergab, war sehr leicht zu zeigen.

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 29.



Nach 10tägiger Fütterung mit 0,001 g Drüse pro Tag ertrugen die Tiere eine zehnmal so grosse Dosis von Azetonitril wie die Kontrolltiere. Bei einer Reihe gleichartiger Mäuse habe ich gefunden, dass die tödliche Dosis zwischen 0,8 und 0,9 mg Azetonitril pro Gramm Maus liegt, so wie es aus dem untenstehenden Versuche hervorgeht.

Maus Nr.	Gewicht	mg Azetonitril pro g Maus	Resultat
1	18,95	0,25	lebt
2	15,80	0,80	lebt
3	22,20	0,90	† nach $1^1/_4$ Std.
4	20,50	1,20	† „ $1^1/_2$ „
5	15,40	1,40	† „ 5 „
6	18,10	1,50	† „ 5 „

Untenstehend wird einer der am besten gelungenen Versuche zum Nachweis der hypothetischen antagonistischen Wirkung des Antithyreoidins gegenüber Thyreoideakörpern mitgeteilt und dieser Versuch widersprach keinem meiner anderen Versuche.

Die Mäuse wurden in den Tagen vor der Injektion mit aus pulverisierten Gewürzzwiebacken hergestelltem Kuchen, wozu das Thyreoidin und die Blutpräparate gesetzt waren, gefüttert. Eine Mischung aus gestossenem Zwieback und getrockneter pulverisierter Gl. thyreoidea von Rindern wurde in drei gleichgrosse Teile geteilt, dem einen wurde getrocknetes und pulverisiertes Blut aus einer thyreoidektomierten, myxödematösen Ziege zugesetzt, dem zweiten eine ebenso grosse Menge Blut aus normaler Ziege, und dem dritten nichts. Die drei Portionen wurden mit etwas Wasser geknetet und zu kleinen Kuchen geformt, die bei 37° getrocknet worden sind. Die Mäuse wurden in drei Abteilungen geteilt und jede dieser mit seiner Sorte der Kuchen gefüttert, um nach einigen Tagen mit Injektion von Azetonitril probiert zu werden. Das Resultat war wie untenstehend.

Abteilung 1.

Zwieback + Gl. thyreoidea von Rindern (etwa 0,00025 g getrocknete und pulverisierte Drüse täglich pro Maus):

Maus Nr.	Gewicht	mg Azetonitril pro g Maus	Resultat
1	19,30	3,00	lebt
2	17,50	3,40	„
3	19,20	3,60	„
4	20,95	3,80	„
5	16,20	4,00	† nach $1^1/_4$ Std.

Abteilung 2.

Zwieback + Gl. thyreoidea (etwa 0,00025 g täglich pro Maus) und Blut von normaler Ziege (etwa 0,02 g getrocknetes Blut pro Maus und Tag):



Maus Nr.	Gewicht	mg Azetonitril pro g Maus	Resultat
1	17,09	1,00	lebt
2	19,80	2,00	„
3	20,20	2,20	„
4	21,00	2,40	„
5	21,80	2,60	„
6	21,45	2,80	„
7	19,40	3,00	† nach $1^1/_2$ Std.
8	12,60	4,00	† „ 8 „

Abteilung 3.

Zwieback + Gl. thyreoidea (etwa 0,00025 g täglich pro Maus) und Blut von thyreoidektomierter myxödematöser Ziege (etwa 0,02 g getrocknetes Blut täglich pro Maus):

Maus Nr.	Gewicht	mg Azetonitril pro g Maus	Resultat
1	20,35	1,00	lebt
2	18,00	2,00	„
3	19,65	3,00	„
4	16,40	3,40	„
5	25,70	3,60	„
6	17,80	3,80	„
7	16,10	4,00	† nach 3 Std.

Bei Fütterung mit Drüse allein lag die tödliche Dosis zwischen 3,80 und 4,00 mg. Bei Fütterung mit Drüse + normalem Blut zwischen 2,80 und 3,00 mg, und schliesslich zwischen 3,80 und 4,00 mg bei Fütterung mit Drüse + Antithyreoidin. Das Antithyreoidin hat somit gar keinen Einfluss auf die durch das Thyreoideapräparat vergrösserte tödliche Dosis ausgeübt. Dagegen hat das Blut von normaler Ziege eine geringe Herabsetzung verursacht, was man vielleicht auch nach den Resultaten Hunts erwarten konnte. Die Herabsetzung ist jedoch nur eine geringe und liegt vielleicht innerhalb der Versuchsfehler. Sollte es sich tatsächlich so verhalten, dass eine Thyreoidektomie mit darauffolgendem myxödematösem Zustande eine Fähigkeit aufhebt, welche das Blut normaliter besitzt, um jedenfalls unter gewissen Verhältnissen antagonistisch gegenüber Thyreoideakörpern wirken zu können, möchte man ja am ehesten annehmen, dass die Antithyreoidintherapie anstatt nützlich zu sein im Gegenteil direkt schädlich wäre (vgl. die früher erwähnten Versuche Trendelenburgs). Hierüber kann jedoch nichts Näheres gesagt werden, bevor weit umfassendere Versuche gemacht worden sind.

Versuche mit Behandlung von Patienten.

Wie früher erwähnt, deutet die von Jahr zu Jahr fortwährend steigende Anzahl von aus dem Seruminstitut gelieferten Antithyreoidintabletten darauf, dass man im allgemeinen mit dem Mittel zufrieden sein muss. Das Institut besitzt somit auch von dänischen Aerzten eine Reihe von



Briefen, worin angegeben wird, dass gute Erfolge mit der Behandlung erzielt worden sind, und zwar oft nicht allein rücksichtlich der subjektiven Symptome, sondern auch objektiv durch Abnahme des Exophthalmus und der Struma. Andererseits liegen jedoch auch Auslassungen dänischer Aerzte vor, welche meinen, keine besonderen Erfolge nach der Antithyreoidinbehandlung beobachtet zu haben. In den grossen Kopenhagener Krankenhäusern hat man ferner in den letzten Jahren das Mittel nur wenig benutzt.

Wahrscheinlich holt der grösste Teil der mit Antithyreoidin behandelten Patienten die Tabletten selbst im Institut nach ärztlicher Requisition ab. Indem ich durch eine längere Periode die Ausgabe dieser Tabletten übernommen habe, habe ich dadurch Gelegenheit gehabt, mit einer Menge an Mb. Basedowii leidenden Patienten in Berührung zu kommen und dadurch selbst die Wirkung des Mittels zu untersuchen. Ich muss hier gleich mitteilen, dass ich mich jeder Ordination enthalten habe; für die Grösse der Dosis und etwaige andere gleichzeitig benutzte Medikamente sind die behandelnden Aerzte verantwortlich gewesen, von einzelnen Fällen abgesehen, wo das Seruminstitut direkt konsultiert wurde.

Darüber mit Sicherheit zu entscheiden, ob das Antithyreoidin auf diese Patienten eine spezifische Wirkung ausgeübt hat, schien mir durch eine allgemeine Beobachtung der Patienten während der Behandlung unmöglich zu sein; selbst eine objektive Besserung (Abnahme des Exophthalmus und der Struma) kann bei diesen Patienten in dieser Beziehung nicht absolut entscheidend sein, denn es ist wohl ausser Zweifel, dass bei dieser Krankheit z. B. eine durch Suggestion erzielte subjektive Besserung der Symptome auch von einer objektiven Besserung gefolgt werden kann; jedenfalls kann dies nicht im voraus ausgeschlossen werden.

Bei der Beurteilung des Zustandes der Patienten habe ich ausschliesslich die subjektiven Symptome in Betracht gezogen, und die objektiven Aenderungen nur da mitgeteilt, wo die Patienten spontan solche angeführt haben (Gewichtsschwankungen, Aenderungen im Umfang des Halses usw.).

Um bei der Beurteilung des Mittels die suggestive Wirkung der Behandlung zu beseitigen, habe ich bei den Patienten, die längere Zeit hindurch behandelt worden sind, ohne deren Wissen die Art der verabreichten Tabletten in der Weise variiert, dass ich abwechselnd mit Tabletten aus thyreoidektomierten myxödematösen Ziegen solche gegeben habe, die aus Blut normaler, nicht operierter Ziegen stammten. Als für die Durchführung der Behandlung einer genügend grossen Anzahl von Patienten nicht Tiere genug vorhanden waren, um Tabletten ausschliesslich aus diesen beiden Sorten herstellen zu können, habe ich ferner dann und wann den Patienten Tabletten aus thyreoidektomierten gesunden Ziegen und thyreoidektomierten Pferden gegeben, so wie es aus der untenstehenden Uebersicht über einige Patienten hervorgeht.

Bezüglich der Tabletten aus thyreoidektomierten gesunden Ziegen (durch „op. gesunde Ziege“ bezeichnet) müssen diese, wie früher erwähnt,



als identisch mit denen aus gesunden, nicht operierten Ziegen betrachtet werden. Die Tabletten aus thyreoidektomierten Pferden, die konstant etwa ein halbes Jahr nach der Operation Symptome wie Stumpfheit, herabgesetzte Fresslust und starre und glanzlose Haare erhalten haben, können sicher als mit denen aus operierten, kranken Ziegen gleichwertige angesehen werden.

Vom September 1910 bis Januar 1912 habe ich Notizen über im ganzen 80 Patienten, die persönlich Tabletten im Institut abgeholt haben. Trotzdem ich selbst keine vollständige Untersuchung der Patienten vorgenommen habe, genügten die Beobachtungen, die ich machen konnte, öfter, um zu entscheiden, dass es sich bei der weit überwiegenden Mehrzahl dieser um Mb. Basedowii handelte. Von diesen hatten sich viele kürzere oder längere Zeit vor meiner Observation Tabletten geholt.

33 dieser 80 Patienten holten nur einmal oder wenige Male Tabletten ab, während ich diese auslieferte, und bezüglich dieser Patienten kann ich nichts über die eventuelle Wirkung aussprechen. Dass diese Patienten so schnell mit der Behandlung aufgehört haben, bedeutet wohl am ehesten, dass die Wirkung ausblieb. 11 von diesen 33 haben jedoch angegeben, bei früherer Behandlung, bevor ich die Auslieferung übernahm, eine günstige Wirkung gespürt zu haben. Von den übrigen 47 Patienten sind nur 6 der Meinung, dass sie während der Behandlung entweder unbeeinflusst oder kränker geworden sind, ohne Rücksicht auf die Art der Tabletten und einer durch längere Zeit fortgesetzten Behandlung.

41 Patienten meinen mehr oder weniger gute Erfolge der Tablettenbehandlung bemerkt zu haben. Bei 18 dieser Patienten habe ich keine Gelegenheit zum Wechseln der Tabletten gehabt, d. h. zwischen solchen aus normalen nnd myxödematösen Tieren, was ich dagegen bei den übrigen 23 Patienten gemacht habe.

Es sind somit diese 23 Patienten, welche hier am meisten interessieren, und deren Zustand während der Behandlung näher beschrieben werden soll.

In der nachfolgenden Uebersicht über diese 23 Patienten wird mit + eine (nach der Angabe des Patienten) eingetretene Besserung bezeichnet; ++ gibt an, dass die Besserung besonders auffallend gewesen ist; mit — wird eine Verschlechterung angegeben, und mit 0 ein im wesentlichen unveränderter Zustand. Da es sich hier hauptsächlich um die subjektiven Symptome handelt, und diese sämtlichen Symptome, so wie meine Notizen es zeigen, und wie es auch a priori am wahrscheinlichsten ist, sich in der Regel gleichzeitig bessern oder verschlechtert werden, wird man allein durch diese + und —, mit den Aufschlüssen in der letzten Rubrik und in der Rubrik über die Symptome im Zustande der Patienten verglichen, einen genügend prägnanten Ausdruck für die Aenderungen geben können. Einige der Patienten haben dann und wann kürzere oder längere Zeit versucht, die Tabletten zu entbehren. Der Zustand in diesen Perioden ist mit < + bzw. < — bezeichnet worden.



Uebersicht über die Patienten.

Nummer und Alter	Symptome	Tablettenverabreichung früher? und Wirkung	Anzahl der Tabletten pro Tag	Datum der Auslieferung	Art und Anzahl der Tabletten	Wirkung	Bemerkungen
				1910			
1 37 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, geringer Exophthalmus, Abmagerung, Nervosität, Herzklopfen, Kopfschmerz.	Letzte zwei Jahre. Hat in der Zeit an Gewicht zugenommen. Weniger nervös.	8	15. 12.	200 norm. Ziege	0	Besserung gleichmässig fortschreitend; an Gewicht zugenommen. Merkt zuletzt nur dann und wann „einen falschen Schlag“ des Herzens“.
				1911			
			—	20. 1.	100 op. kranke Z.	+	
			—	9. 2.	200 do.	+	
			—	13. 3.	100 op. kr. Pferd	+	
			6	3. 4.	200 op. gesund. Z.	+	
			—	9. 5.	do.	(+)	
			—	27. 7.	200 normale Ziege	+	
			—	31. 8.	do.	+	
			—	20. 10.	200 op. krank. Pf.	+	
			—	30. 11.	do.	+	
				1910			
2 41 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, Tremor, Nervosität, Herzklopfen, Kopfschmerz.	Letzte 4 Monate. Ist ruhiger und arbeitsfähiger geworden.	6	24. 9.	100 op. krank. Pf.	+	
			8	2. 11.	200 op. gesunde Z.	+	
			—	26. 11.	100 normale Ziege	—	Ist erkältet gewesen.
			—	8. 12.	do.	+	
			—	22. 12.	do.	(+)	
				1911			
			—	20. 1.	do.	(+)	
			—	30. 1.	100 op. kranke Z.	++	
			—	3. 2.	do.	—	Ist erkältet gewesen.
			—	26. 2.	do.	+	
			—	3. 3.	100 normale Ziege	+	
			—	18. 3.	200 op. krank. Pf.	?	
			Da sie sehr nervös ist, wird sie in ein Krankenhaus gebracht; dadurch einige Besserung; wird hauptsächlich hydrotherapeutisch behandelt.				
			4	10. 8.	100 normale Ziege	+	Weniger nervös, Gewichtszunahme.
			—	6. 10.	do.	+	
			—	9. 11.	100 op. kranke Z.	+	
				1910			
3 verheiratet, weibl.	Struma, geringer Exophthalmus, Tremor, Nervosität, Herzklopfen, Schweiss.	Früher keine Tabletten.	3	4. 10.	100 op. krank. Pf.	++	
			Darauf längere Zeit zu Bett, Nierenentzündung; nervöse Symptome nach dem Aufstehen sehr genierend.				
				1911			
			3	13. 1.	100 normale Ziege	+	Arbeitsfähiger.
			—	14. 2.	100 op. kranke Z.	++	Weniger nervös.
				1910			
4 36 Jahre, verheiratet. weibl.	Struma, leichter Exophthalmus, Nervosität, Schlaflosigkeit, Herzklopfen, Kurzatmigkeit.	Letztes Halbjahr. Weit ruhiger geworden; schläft besser, weniger Herzklopfen und Kurzatmigkeit.	3	7. 10.	100 op. gesunde Z.	+	Allmählich gute Erfolge. Kein Schütteln, keine Müdigkeit. erträgt das Arbeiten gut.
			—	29. 10.	100 normale Ziege	+	
			—	21. 11.	do.	+	
			—	13. 12.	do.	++	
				1911			
			—	6. 1.	do	+	
			—	30. 1.	100 op. gesunde Z.	+	
			—	21. 2.	100 op. krank. Pf.	+	
			—	15. 3.	do.	+	
			—	7. 4.	do.	+	
			—	29. 4.	200 op. gesunde Z.	+	
			—	16. 6.	200 op. krank. Pf.	+	



Nummer und Alter	Symptome	Tablettenverabreichung früher? und Wirkung	Anzahl der Tabletten pro Tag	Datum der Auslieferung	Art und Anzahl der Tabletten	Wirkung	Bemerkungen
				1910			
5 35 Jahre, verheiratet, weibl.	Beträchtl. Struma, Exophthalmus, Herzklopfen, Mattigkeit, Kopfschmerz, Abmagerung.	Letztes Halbjahr. Beim Aufhören mit den Tabletten heftiges Herzklopfen u. Mattigkeit.	6	31. 10.	100 op. gesunde Z.	—	Erkältung.
			12	17. 11.	do.	+	
			—	29. 11.	300 op. gesunde Z.	++	
				1911			
			—	9. 1.	100 normale Ziege	(—)	Erkältung.
			—	25. 1.	do.	+	Weit ruhiger. Gewichtszunahme. Zuletzt so gut als kein Herzklopfen. Radelt. Arbeitsfähig.
			—	7. 2.	100 op. kranke Z.	(+)	
			—	20. 2.	do.	++	
			—	8. 3.	100 normale Ziege	+	
			—	23. 3.	200 do.	++	
			—	8. 5.	100 op. gesunde Z.	+	
			—	7. 6.	200 do.	+	
			—	25. 10.	200 normale Ziege	+	
				1910			
6 61 Jahre, Witwe.	Beträchtl. Struma, starke Nervosität, Abmagerung, Herzklopfen.	Letzte 2 Jahre. Hat dadurch an Gewicht zugenommen und ist weniger nervös geword. Noch etwas Nervosität u. Herzklopfen. Kann die Tabletten nicht entbehren.	3	10. 11.	300 op. gesunde Z.	+	Wenn die Patientin gute Wirkung angibt, wird sie weniger nervös, die Struma nimmt ab und sie nimmt an Gewicht zu.
				1911			
			—	14. 2.	100 normale Ziege	— —	
			—	29. 4.	100 op. gesunde Z.	(+)	
			—	6. 6.	100 op. kranke Z.	++	
			—	15. 7.	100 op. gesunde Z.	+	
			Einige Zeit keine Tabletten.			<—	
			3	31. 8.	100 normale Ziege	++	
			—	6. 10.	do.	+	
			—	14. 11.	100 op. kranke Z.	+	
			—	19. 12.	do.	(+)	
				1912			
			—	30. 1.	do.	0	Erkältung.
				1910			
7 26 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, Exophthalmus, Tremor, Herzklopfen, Nervosität.	Letzte Monat. Ruhiger, Struma angeblich etwas abgenommen.	9	17. 11.	200 op. gesunde Z.	+	Ziemlich allmähliche und schnelle Besserung, allmähliche Gewichtszunahme; weit ruhiger. Halsumfang soll immer kleiner geword. sein.
			—	13. 12.	300 do.	++	
				1911			
			—	13. 1.	100 normale Ziege	+	
			—	27. 1.	200 do.	++	
			—	17. 2.	200 op. kranke Z.	++	
			—	13. 3.	200 op. krank. Pf.	++	
				1910			
8 44 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, kein Exophthalmus, Müdigkeit, Herzklopfen, Kurzatmigkeit.	Letzte 2 Monate; dadurch ruhiger und weniger müde.	3	18. 11.	100 op. gesunde Z.	+	
			—	20. 2.	100 normale Ziege	0	Bettlägerig. Gicht.
				1911			
			—	24. 1.	200 op. krank. Pf.	0	
			—	1. 4.	100 op. gesunde Z.	++	
			—	5. 5.	100 op. krank. Pf.	+	Allmählich Gewichtszunahme, weniger nervös; kann lange Spaziergänge machen.
			—	7. 6.	300 do.	+	
			—	14. 9.	100 normale Ziege	+	
			—	20. 10.	200 op. krank. Pf.	+	
			—	19. 12.	100 normale Ziege	++	
				1912			
			—	1. 2.	do.	+	
				1910			
9 44 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, Exophthalmus, Nervosität, Herzklopfen und Abmagerung.	Etwa $1^1/_2$ Jahre. Alle Symptome allmähl. gebessert. Struma u. Exophthalmus sollen angebl. auch kleiner geworden sein.	4	20. 12.	100 normale Ziege	—	Hat ein Kind m. Keuchhust., welches ihren Schlaf stört.
				1911			
			—	18. 1.	100 op. kranke Z	+	Das Kind geheilt. Allmählich fortschreitende Besserung.
			—	17. 2.	do.	+	
			—	21. 3.	100 op. gesunde Z.	+	
			—	24. 4.	100 normale Ziege	+	
			—	1. 6.	do.	+	

Nummer und Alter	Symptome	Tablettenverabreichung früher? und Wirkung	Anzahl der Tabletten pro Tag	Datum der Auslieferung	Art und Anzahl der Tabletten	Wirkung	Bemerkungen
				1911			
10	Struma, Ex-	Früher Tabletten,	6	5. 1.	200 norm. Ziege	+	Allmählich fortschreit.
24 J., ver-	ophthalmus, Ner-	etwa 2 Jahre hin-	—	6. 1.	200 op. kr. Ziege	+	Besserung. Meint, dass
heiratet,	vosität, Schweiss.	durch; wurde	—	14. 3.	200 op. kr. Pferd	+	sie die Tabletten nicht
weiblich.		damals ruhiger u.	—	24. 4.	do.	+	entbehren kann.
		arbeitsfähiger.		1911			
11	Struma, gering. Ex-	Früher keine Ta-	6	28. 1.	100 op. kr. Pferd	+	Weniger nervös, schläft
49 J., ver-	oph., Tremor, Herz-	bletten.	—	18. 2.	100 norm. Ziege	+	besser.
heiratet,	klopf., Kurzatmig-						
weiblich.	keit, Schlaflosigk.			1911			
12	Struma (Druck-	Früher nicht.	5	31. 1.	200 op. kr. Pferd	+	Besond. weniger Druck-
30 Jahre,	empfindungen am		Einige Zeit keine Tabletten.			<—	empfindung am Halse
ver-	Halse). Tremor,		5	1. 6.	100 norm. Ziege	+	nach Einnahme von
heiratet,	Nervosität, Herz-		Einige Zeit keine Tabletten.			<—	Tabletten.
weiblich.	klopfen und Kurz-		5	12. 9.	100 op. gesunde Z.	+	
	atmigkeit.			1911			
13	Struma, Nervosi-	Früher nicht.	3	1. 3.	100 op. kr. Pferd	+	Arbeitsfähiger, weniger
unver-	tät, Herzklopfen,		4	12. 4.	100 norm. Ziege	++	nervös, schläft besser.
heiratet,	Schlaflosigkeit		—	15. 5.	100 op. gesunde Z.	+	Beim Entbehren der
weiblich.	und Kopfschmerz.		—	12. 6.	100 norm. Ziege	+	Tabletten sofortige
			—	18. 7.	do.	+	Verschlechterung.
			—	21. 8.	100 op. kr. Ziege	+	
			Einige Zeit keine Tabletten.			<—	
			4	30. 12.	100 norm. Ziege	+	
				1911			
14	Struma (Druck-	Letzte 3 Wochen.	6	27. 3.	100 norm. Ziege	0	Meint, dass im ganzen
33 Jahre,	empfindungen am	Etwas ruhiger ge-	—	12. 4.	100 op. gesunde Z.	+	während d. Tabletten-
ver-	Halse), geringer	worden, hat wenig.	—	1. 5.	do.	0	behandlg. eine einiger-
heiratet,	Exophthalmus,	Kopfschmerz.	—	19. 5.	100 op. kr. Ziege	0	massen allmählich
weiblich.	Nervosität, Angst,		—	1. 6.	do.	0	aber langsame Besse-
	Schlaflosigkeit,		—	23. 6.	100 op. kr. Pferd	(+)	rung stattgefunden
	Herzklopfen, Kurz-		—	18. 7.	do.	+	hat. Wird angeblich
	atmigkeit, Kopf-		—	27. 7.	100 norm. Ziege	—	sofort kränker, wenn
	schmerz, Hunger,		—	9. 8.	100 op. kr. Ziege	+	sie die Tabletten zu
	Schweiss.		Einige Zeit keine Tabletten.			<—	entbehren versucht.
			6	4. 9.	100 norm. Ziege	(+)	Klagt zuletzt haupt-
			—	20. 9.	100 op. kr. Ziege	+	sächlich nur über
			—	10. 10.	100 norm. Ziege	+	etwas Müdigkeit.
			—	8. 11.	100 op. kr. Ziege	—	
				1912			
			—	5. 1.	do.	(+)	
			—	25. 1.	do.	(+)	
			Einige Zeit keine Tabletten.			<—	
			6	1. 3.	100 norm. Ziege	+	
				1911			
15	Struma, welche	Früher nicht.	3	24. 4.	100 op. gesunde Z.	(+)	Die Struma soll an-
39 Jahre,	jeden Monat zu-		6	25. 5.	do.	0	geblich völlig ge-
unver-	nimmt u. schwin-		—	13. 6.	100 op. kr. Ziege	(+)	schwunden sein. Kopf-
heiratet,	det. Nervosität,		—	6. 7.	100 op. gesunde Z.	(+)	schmerzen und Herz-
weiblich.	Tremor, Angst,		—	17. 8.	100 op. kr. Ziege	+	klopfen fast völlig un-
	Müdigkeit, Schlaf-		—	27. 9.	100 norm. Ziege	+	verändert, hat angeb-
	losigkeit, Kopf-		Einige Zeit keine Tabletten.			<—	lich an Gewicht zu-
	schmerz, Ab-		6	23. 11.	100 norm. Ziege	+	genommen, und be-
	magerung.		—	12. 12.	100 op. kr. Ziege	+	sonders soll die Laune
			Einige Zeit keine Tabletten.			<—	besser geworden sein.
				1912			Ist beim Entbehren
			6	9. 1.	100 norm. Ziege	+	der Tabletten sofort
			Einige Zeit keine Tabletten.			<—	kränker geworden.
			6	3. 2.	100 norm. Ziege	(+)	
			—	22. 2.	100 op. kr. Ziege	(—)	



Nummer und Alter	Symptome	Tablettenverabreichung früher? und Wirkung	Anzahl der Tabletten pro Tag	Datum der Auslieferung	Art und Anzahl der Tabletten	Wirkung	Bemerkungen
				1911			
16 27 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, Exophthalmus, Unruhe, Angst, Herzklopf., Kurzatmigkeit, Tremor, Abmagerung.	Früher etwa 2 J., nicht letztes Halbjahr. Alle Symptome haben sich während der Kur gebessert. Ist jetzt wieder kränker geworden.	6	8. 6.	100 op. kranke Z.	+	Alle Symptome haben sich bedeut. gebess. Struma hat auch abgenommen. Zuletzt sogut wie keine Unannehmlichk. Nach dem Tode d. Mutter nahm die Struma wied. zu u. Pt. wurd. sehr nervös. Später wied. schnelle Besserung.
			—	26. 6.	100 op. krank. Pf.	+	
			—	14. 7.	200 op. gesunde Z.	++	
			—	17. 8.	100 normale Ziege	++	
			—	2. 9.	do.	+	
			—	21. 9.	do.	+	
			—	27. 10.	100 op. krank. Pf.	+	
			—	15. 11.	100 op. kranke Z.	+	
			—	4. 12.	100 normale Ziege	+	
			—	27. 12.	100 op. gesunde Z.	++	
				1912			
			—	12. 1.	100 normale Ziege	— *)	*) Die Mutter der Pat. gestorben.
			—	31. 1.	do.	++	
				1911			
17 27 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, Nervosität, Angst, Herzklopfen und Kurzatmigkeit.	Hat voriges Jahr 700 Tabletten erhalten. Die nervösen Symptome nahmen dann bedeutend ab. Die Struma hielt sich dagegen. Die letzte Zeit haben die Symptome wieder zugenommen.	8	17. 7.	100 op. gesunde Z.	+	Befindet sich im ganzen besser. Klagt zuletzt hauptsächlich über etwas Kurzatmigkeit bei Anstrengungen. Die Struma ist angeblich auch etwas kleiner geworden.
			—	29. 7.	100 normale Ziege	+	
			—	11. 8.	do.	(+)	
			—	23. 8.	100 op. kranke Z.	++	
			—	6. 9.	100 normale Ziege	0	
			—	19. 9.	do.	(—)	
			—	2. 10.	100 op. krank. Pf.	(+)	
			—	16. 10.	100 normale Ziege	++	
			—	31. 10.	100 op. kranke Z.	+	
			—	15. 11.	do.	+	
			—	1. 12.	100 op. krank. Pf.	+	
			—	16. 12.	do.	+	
				1912			
			—	3. 1.	do.	+	
			—	19. 1.	100 normale Ziege	+	
			—	3. 2.	100 op. kranke Z.	+	
			—	21. 2.	100 op. gesunde Z.	+	
				1911			
18 39 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, Müdigkeit, Abmagerung, Diarrhoe u. Herzklopfen.	Früher nicht.	3	17. 8.	100 op. kranke Z.	0	Struma abgenommen, Gewichtszun., weit wen. nervös. Abführ. norm. Nach Einstell. der Tabl. bedeutende Verschlechterung.
			—	20. 9.	100 op. krank. Pf.	++	
			—	31. 10.	100 op. kranke Z.	+	
			Einige Zeit keine Tabletten.			<– –	
				1912			
			3	11. 3.	100 normale Ziege	++	
				1911			
19 39 Jahre, verheiratet, weibl.	Struma, Exophth., Nervos., Tremor, Müdigkeit, Herzklopfen, Kurzatmigk., Schweiss.	Früher nicht.	3	19. 8.	100 op. gesunde Z.	+	Die Unannehmlichkeiten so gut wie völlig geschwunden. Gewichtszunahme.
			—	20. 9.	100 op. kranke Z.	(—) *)	*) Hat zieml. anstr. gearb.
			—	17. 11.	do.	+	
			—	28. 12.	100 normale Ziege	++	
				1911			
20 21 Jahre, unverheiratet, weibl.	Struma, Angst u. Nervosität.	Früher nicht.	3	2. 9.	100 op. kranke Z.	+	Die Struma soll fortwährend einigermassen allmählich abgenommen haben. Die Nervosität ist auch völlig verschwunden und die Laune gut geworden.
			6	23. 9.	100 normale Ziege	++	
			—	13. 10.	do.	(+)	
			—	28. 10.	100 op. kranke Z.	+	
			—	15. 11.	do.	+	
			—	4. 12.	100 normale Ziege	+	
			—	23. 12.	100 op. gesunde Z.	+	
				1912			
			—	11. 1.	100 normale Ziege	+	
			—	26. 1.	do.	+	
			—	14. 2.	do.	+	
			—	5. 3.	100 op. gesunde Z.	+	

Nummer und Alter	Symptome	Tablettenverabreichung früher? und Wirkung	Anzahl der Tabletten pro Tag	Datum der Auslieferung	Art und Anzahl der Tabletten	Wirkung	Bemerkungen
				1911			
21	Struma, Ex-	Seit einem Monat	6	2. 9.	100 op. kranke Z.	+	Allmähliche Besserung.
38 Jahre,	ophthalmus, Ab-	11 Tage. Die Span-	—	23. 9.	100 normale Ziege	+	Gewichtszunahme,
ver-	magerung, Herz-	nung am Halse	—	14. 10.	do.	+	weniger nervös, wenig.
heiratet,	klopf., Kurzatmig-	wurde dann viel-	—	31. 10.	100 op. kranke Z.	+	Herzklopfen u. Kurz-
weiblich.	keit, Müdigkeit u.	leicht etwas ge-	—	17. 11.	do.	+	atmigkeit. Die Struma
	Kopfschmerz.	ringer.	—	4. 12.	100 normale Ziege	+	soll angeblich nicht
							abgenommen haben.
				1911			
22	Geringe Struma,	Die letzten zwei	6	4. 9.	100 op. kranke Z.	(+)	Die nervösen Symptome
57 Jahre,	Unruhe, Tremor,	Monate ohne be-	—	20. 9.	100 normale Ziege	+	haben fast aufgehört.
ver-	Schweiss, Müdig-	sondere Wirkung.	—	10. 10.	do.	++	Klagt zuletzt nur über
heiratet,	keit, Herzklopfen,		—	28. 10.	100 op. kranke Z.	+	ein wenig Herzklopfen
weiblich.	Kurzatmigkeit u.		—	15. 11.	do.	+	dann und wann.
	Kopfschmerzen.		—	2. 12.	100 normale Ziege	+	
				1911			
23	Geringe Struma,	Früher nicht.	6	28. 10.	100 op. gesunde Z.	+	Weniger nervös, wenig.
18 J., ver-	Nervosität, Herz-		—	14. 11.	100 op. kranke Z.	++	Herzklopfen u. Kurz-
heiratet,	klopf., Kurzatmig-		—	2. 12.	100 normale Ziege	+	atmigkeit.
weiblich.	keit.		—	20. 12.	do.	+	

Wie es aus der Uebersicht hervorgeht, wurde bei sämtlichen 23 Patienten eine einigermassen gleichmässig fortschreitende Besserung während der Kur konstatiert. Die subjektiven Symptome sind bei einigen sogar allmählich völlig verschwunden; 7 der Patienten (Nr. 6, 7, 15, 16, 17, 18, 20) geben an, eine Abnahme der Struma bemerkt zu haben.

Am häufigsten wurden Tabletten von normalen oder „operierten gesunden Ziegen" (d. h. thyreoidektomierte gesunde Ziegen) gegeben, was als dasselbe angesehen werden muss, und es war im ganzen unmöglich, einen Unterschied zwischen der Wirkung dieser und der Tabletten aus „operierten kranken Ziegen" (d. h. thyreoidektomierte myxödematöse Ziegen) und „operierten kranken Pferden" (d. h. thyreoidektomierte myxödematöse Pferde) zu beobachten.

Einzelne Male schien es, als ob eine auffallend günstige Wirkung (mit ++ bezeichnet) nach „operierten kranken Ziegen" sich einstellte (Nr. 2, 3, 5, 6, 7, 17, 23), eine völlig entsprechende günstige Wirkung wurde aber auch nach Tabletten von normalen Tieren beobachtet (Nr. 4, 5, 6, 7, 8, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 22) und somit oft bei denselben Patienten. Eine Verschlechterung des Zustandes wurde gelegentlich sowohl nach der einen als nach der anderen Sorte von Tabletten bemerkt (Nr. 2, 5, 6, 9, 14, 15, 16, 17, 19).

Besonders interessant sind die Patienten, welche einige Zeit versucht haben, die Tabletten zu entbehren und in dieser Periode sofort wieder eine Verschlechterung der Symptome beobachtet haben (Nr. 6, 12, 13, 14, 15, 18), sie haben alle durch Wiedereinnahme von Tabletten — und



zwar von normaler Ziege — sofort wieder eine in der Regel besonders auffallende Besserung der Symptome beobachtet.

Weder durch Tierexperimente noch Beobachtung der Wirkungen an Patienten mit Morbus Basedowii ist es mir somit durch Eingebung von sogenanntem Antithyreoidin per os[1]) gelungen, eine Andeutung einer spezifischen Wirkung nachzuweisen. Da auch keine anderen Verfasser jemals eine solche nachgewiesen haben, ist es somit zurzeit völlig ungewiss, ob dieser Therapie etwas Reelles zugrunde liegt.

Eine Serumtherapie wie die rücksichtlich des Antithyreoidin ersonnene ist übrigens auch völlig ohne Analogien in der Medizin; inwiefern die Besserung des Zustandes, welche ich in vielen Fällen von Morbus Basedowii während der Behandlung mit Bluttabletten gesehen habe, an und für sich vom Blute herrührt oder ausschliesslich auf einer Suggestion beruht, habe ich durch meine Untersuchungen nicht zu entscheiden gedacht. Es scheint mir jedoch, dass es am wahrscheinlichsten ist, dass es sich hier um eine rein suggestive Wirkung handelt, denn man kann sich wohl kaum a priori denken, dass die Einnahme von 1—2 g getrockneten Blutes pro Tag irgendeinen grösseren Einfluss auf die Krankheit ausüben sollte, und meine Fütterungsversuche an Meerschweinchen, welche jedoch für diesen Gebrauch ziemlich wenige sind, scheinen, wie früher erwähnt, am ehesten zu zeigen, dass die Thyreoideafütterung von gleichzeitiger Blutfütterung nicht beeinflusst wird.

Falls die Wirkung von rein suggestiver Art ist, wird es verständlich, dass man in den grossen Krankenhäusern, wo das Mittel unter denselben Verhältnissen wie jede andere Medizin gegeben worden ist, keine Wirkung beobachtet hat, während die Wirkung in der Regel auf die Patienten eine ausgezeichnete gewesen ist, welche vom Seruminstitute selbst dieses „Serum“ abholen, oder auf die, welche ihren Arzt bitten, es persönlich zu verschreiben.

1) Einzelne Verfasser (Ballet und Enriques, Möbius u. a.) haben auch versucht, das Antithyreoidin subkutan zu geben, die Wirkung war aber bei Eingebung per os eben so gut. Man hat dann gemeint, dass die Verhältnisse hier dieselben wie bei den Thyreoidinpräparaten waren, welche sowohl bei enteraler wie bei parenteraler Eingebung wirksam sind. Gewöhnliche antitoxische Sera wirken nur bei parenteraler Injektion. Meine Untersuchungen hatten nicht den Zweck, zu entscheiden, ob das Verhältnis für das Antithyreoidin dasselbe war. Falls das Antithyreoidin nach subkutaner Injektion tatsächlich eine spezifische Wirkung gegenüber Morbus Basedowii hätte, würde es indessen wahrscheinlich für therapeutische Zwecke notwendig sein, grosse durch längere Zeit wiederholt injizierte Dosen zu verwenden, d. h. eine Serumtherapie, die kaum empfehlenswert sein würde.

XVII.

Einige während längerer Beobachtungszeit festgestellte elektrokardiographische Veränderungen.[1]

Von

Dr. **Karfunkel**, Breslau.

(Hierzu Tafeln I—III.)

Die differenten theoretischen Anschauungen über die Vorgänge, welche zur Entstehung einer elektrokardiographischen Kurve unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen führen, haben bisher der allgemeineren, klinischen Anerkennung der Methode, besonders seitens der Praktiker im Wege gestanden. Während die Möglichkeit der Wertung einzelner Details zu diagnostischen Schlüssen von einem Teil der Untersucher aufrecht erhalten wurde, lehnten andere dieselben Kriterien als unhaltbar ab; ja bereits von den allermeisten Autoren bestätigte Befunde — ich erinnere hier nur an das schwankende Urteil über die Natur und die Gestaltsänderungen der Nachschwankung T — erlitten als Merkmale bestimmter, krankhafter Zustände späterhin wesentliche Einschränkungen und unterlagen nachträglich erheblichen Zweifeln über ihre symptomatische Bedeutsamkeit.

Auch heute ist eine Anzahl von Details immer noch strittig und von einer endgültigen Klärung weit entfernt; trotz dessen hat es aber in der letzten Zeit den Anschein, als ob vor allem die Ergebnisse der grundlegenden Arbeiten Einthovens und Aug. Hoffmanns, sowie seiner Mitarbeiter nach wesentlichen Gesichtspunkten allgemeinere Uebereinstimmungen gezeitigt haben, welche in Anlehnung an den modernen Ausbau unserer anatomischen Kenntnisse nicht nur in den experimentellen Forschungsresultaten von Samojleff, Nicolai, Rehfisch, Straub, Trendelenburg, Semann, Clement, Garten, Erfmann, Kahn, Hering, Selenin, Winterberg, Eppinger und Rothberger ihre fundierte Stütze finden, sondern sich auch mit den klinischen Tatsachen im ganzen widerspruchslos decken.

Wiederholt ist auf den Wert vergleichender Resultate der Elektrographie unter längerer Beobachtungszeit hingewiesen worden. Im folgen-

1) Nach einem am 23. Januar 1914 in der medizinischen Sektion der Gesellschaft für vaterländische Kultur gehaltenen Vortrage.



den will ich einige bemerkenswerte Schwankungen und Veränderungen im Zusammenhang mit der wiederholten, klinischen Kontrolle wiedergeben. Auf die umfangreiche Literatur hier einzugehen, ist angesichts der mehrfachen, ausführlichen Zusammenstellungen, besonders auch der jüngsten Zeit, überflüssig; auch will ich bezüglich der technischen Grundlagen der Kurvenbilder, welche ein Saitengalvanometer nach Einthoven-Edelmann liefert, nur kurz erwähnen, dass alle Untersuchungsbedingungen möglichst konstant erhalten worden sind, unter anderem die Fadenempfindlichkeit stets 10^{-4} Volt für 10 mm Ausschlag bei durchwegs 100 Ohm vorgeschaltetem Widerstand betrug. Die Zeitmarkierung entspricht 0,2 Sekunden. Die Art der Ableitung ist in allen Kurven vermerkt.

Zunächst handelt es sich um eine Reihe wichtiger Ueberleitungsstörungen, welche ein ca. 60 Jahre alter Mann, der klinisch die Symptome von Sklerose und fettiger Entartung des Herzmuskels darbot, während einer ca. 2 Jahre langen Beobachtungszeit erkennen liess. Der Patient klagte anfangs über ständige Müdigkeit, leichte Atembeschwerden beim Gehen. Die Herztöne waren rein, die Frequenz wechselte, die zweiten Gefässtöne sind beiderseits in gleichmässiger Stärke akzentuiert. Eine Herzverbreiterung war in mässigem Grade nur nach rechts zu konstatieren. Der Urin bot keine Besonderheiten. Aus der ersten Zeit der Behandlung zeigt sich in der Figur 1 ein im ganzen normaler Ablauf mit gleichem Rhythmus bei herabgesetzter Frequenz. Die Einzelheiten der Kurve weisen in den Erhebungen P und T gedehnte Details auf, auch die hohe Zacke R ist breit; ihr folgt eine tiefe S-Zacke. Der der Erregung der Herzkammern entsprechende Anteil folgt der Vorhofserhebung ständig in gleichem Abstande. Zeitweise sinkt die Zahl der Herzkontraktionen auf ca. 54 pro Minute, aber immer noch ist eine regelmässige Folge zu konstatieren.

Unvermittelt machten sich bei demselben Patienten Störungen der Reizleitung in der Weise geltend, dass das Intervall P—R, wie Figur 2 zeigt, stetig an Länge zunimmt, bis eine Ventrikelsystole nach einer Vorhofserhebung ausfällt, eine Form der Allodromie, die zuerst Wenckebach beschrieben hat. Die nach jeder Kontraktion anwachsende, dromotrope Schädigung bis zum völligen Versagen der Ueberleitung, wechselnd nach 3—5 Systolen, und der darauf erfolgten Erholung ist in langen Kurvenreihen zu verfolgen.

Neben diesen dromotropen Erschöpfungserscheinungen, welche längere Zeit hindurch zu konstatieren waren, kam es ausserdem zu Anfällen bei dem Patienten, in denen, entsprechend Figur 3, nach jeder zweiten Vorhofsbetätigung eine Kammerkontraktion regelmässig ausfiel. Dieser Zustand war in gleicher Weise meistens während mehrerer Monate vorzufinden.

Nur als Ausnahme fand sich nunmehr gelegentlich und sprunghaft der ursprüngliche Kammerrhythmus sogar auf einer einzigen Kurve



wieder vor, in welchem jeder Vorhofserhebung der Ausdruck der Ventrikeltätigkeit in stets gleichem und an sich nicht verlängertem Abstande folgte. Die Figuren 4 und 5 zeigen einerseits den Umschwung der bradykardischen Tätigkeit zur normalen Frequenz, andererseits das Umgekehrte in ein und derselben Kurve. Trotz dieser einschneidenden, dromotropen Schwankung erscheint die Reizbildung völlig unabhängig als die gleiche und anormale.

Es dürften nämlich in den Figuren 2—5 im Vergleich zu dem Bilde der Figur 1 durchweg einige Aenderungen auffallen, unter anderem die Negativität der P- und T-Erhebungen, sowie der deutliche Unterschied im Ablauf des Ventrikelanteiles unter starker Betonung des rechtsseitigen Kammerschenkels.

Nur einige wenige Male während der Beobachtungszeit des ersten halben Jahres, als die Ueberleitung sich stetig bis zu zeitweisem Systolenausfall geschädigt erwies (Figur 2) kam es ebenso plötzlich zum Reizablauf in dem linken Kammerschenkel, entsprechend Figur 6; entgegen diesem gelegentlich registrierten Vorgange war während der weiteren $1^1/_2$ Jahre der rechtsseitige, atypische Erregungsablauf der ausschliessliche.

Bei allen anormalen Ablaufsarten markiert sich konstant im katakroten Schenkel der R-Erhebung eine starke Unterbrechung teils in Form einer Verdickung, teils in der eines ausgesprochenen Absatzes. Dabei ist der Abstand der negativen P-Zacken von den atypischen R-Erhebungen seit der Zeit der Kurvenbilder, Figur 3 u. ff., ständig derselbe und im ganzen gleich lang den entsprechenden Abständen der ersten Beobachtung (Figur 1), also dem Abstande der positiven P-Zacken von den normalen Kammeranteilen; ebenso ist der Ablauf der atypischen Ventrikelanteile unter sich nicht wesentlichen zeitlichen Schwankungen unterworfen.

Hinsichtlich der negativen P-Erhebung kommt sowohl das linke Atrium, als auch eine andere Stelle des rechten Vorhofes (Lewis, Ganter und Zahn) als Reizursprungsstelle in Betracht. Demnach weisen an sich alle obigen, konstanten Abweichungen gegenüber der normalen Kurve 1 darauf hin, dass nicht nur die Reizbildung von einem anormalen unter Umständen zur Automatie befähigten Orte im Bereich der Vorhofsmuskulatur ausgeht, welcher die Führung der Herzrevolution selbständig übernommen hat — in der ersten Zeit in sprunghafter Weise gegenüber dem normalen Ursprungsorte der Herzerregungen, im späteren Krankheitsverlaufe als ständiger, heterotroper Schrittmacher —, sondern auch dass der Verlauf der von anormaler Stätte erfolgten Reizung in krankhafter Weise vornehmlich in einem Kammerschenkel erfolgt, während der elektrische Ausdruck des anderen Ventrikelanteiles nachhinkt bzw. in der charakterisierten Modifikation das Aussehen der elektrischen Kurven stark beeinflusst.

Differentialdiagnostisch kam weder Digitalis in Betracht, noch eine etwaige extrakardiale Vagusreizung infolge von Druck auf den N. vagus durch Drüsen, Tumoren oder anderweitige anatomische Prozesse in der Medulla oblongata bzw. dem Bereich der Schädelbasis.

In diesem Falle von Ueberleitungserkrankung fehlte auch der Morgagni-Adams-Stokessche Symptomenkomplex mit Ohnmachten, Krämpfen usw., wie ja eins ohne das andere vorkommen kann. Auch die weitere Ausbildung einer dauernden, totalen Querdissoziation, analog der II. Ligatur des Stanniusschen Abklemmungsversuches, wie sie in der Literatur zahlreich beschrieben ist (His, Lichtheim, Einthoven, Keith, Lewis, Hering, Lohmann, Nicolai, Kahn, Rihl, Kraus, Pick, Pribrand, Münzer u. a.) und sich auch unter meinem Material in drei Fällen vorfindet, habe ich bei obigem Patienten nicht mehr feststellen können. Derselbe starb $^1/_2$ Jahr nach der Aufnahme der letzten Kurve plötzlich. Bis zum Tode war das Allgemeinbefinden ein relativ gutes; auch an klinischen Symptomen hatte sich bis zuletzt nichts geändert, wie ich vom Hausarzt erfahren habe. Eine Sektion ist nicht ausgeführt worden.

Es fragt sich nun, wie die Störungen im Ablauf der Erregung, wie sie uns das Elektrokardiogramm im wechselnden Bilde zeigt, zu deuten sind.

Dass es sich hier um eine fortschreitende schwere Erkrankung des Hisschen Uebergangsbündels in verschiedenen Stadien handelte, dürfte kaum zweifelhaft sein. In allen Kurven, entsprechend den Figuren 2 bis 6, ist der Ursprungsreiz ein anderer geworden. — Von dem Augenblicke dieser Erregungsänderung an ist der pathologische Reizablauf vornehmlich in dem rechten Tawaraschenkel durchwegs zu konstatieren (Figur 2—5), nur einmal vorübergehend (Figur 6) auch in dem linken Schenkel. — Drittens tritt in Kurve 2 die deutliche negativ-dromotrope Wirkung auf, bis es schliesslich in Kurve 3 zum Ausfall jeder zweiten Ventrikelsystole kommt, die Ueberleitung im Hisschen Bündel sich erholt und auf diese Weise das Intervall P—R konstant bleibt, ja sich sogar zeitweise selbst wieder konstant zeigt, als sich in Figur 4 und 5 plötzlich und vorübergehend Herzperioden in doppelter, der früheren normalen Frequenz analogen Zahl eingestellt haben. Unter allen Schwankungen änderte sich seit den Kurven 3 u. ff. der Abstand der P-Erhebungen von den R-Zacken ganz und gar nicht mehr; somit steht dort, wo die Kammertätigkeit erscheint, dieselbe im Gefolge der vorhergehen-Vorhofserhebung. Es handelt sich daher in keinem Stadium um eine totale Dissoziation, sondern um eine partielle Ueberleitungsschädigung, wie sie in der letzten Beobachtungszeit zur ausschliesslichen Regel nach jeder zweiten Vorhofskontraktion konstatierbar war.

Das Bemerkenswerte liegt einerseits in der fortschreitenden Entwicklung der wechselnden Erscheinungen an ein und demselben Patienten,



andererseits in dem völlig differenten klinischen Verhalten zwischen Reizerzeugung, der Art des Weges des Erregungsablaufes und den zeitlichen wechselnden Unterschieden — auch hier wiederum untereinander gänzlich unabhängigen Eigenschaften (Engelmann, Hering).

Zwei weitere Fälle sollen die unterschiedliche Einwirkung des Atropins in subkutaner Form auf zwei verschiedene Arten von Extrasystolen illustrieren.

In Fig. 7 sieht man einen Ausschnitt aus einer sehr langen Reihe rechtsschenkliger Kammerextrasystolen regelmässig nach 1—2 normalen Vorhofventrikelschlägen. Trotzdem der Ablauf des einen Reizleitungsschenkels stark betont ist, findet sich eine Anzahl von Stellen mit geringen und verspäteten Einwirkungen der anderen Kammeranteile.

Diese Details fallen weg; der einseitige Kammerschenkeleinfluss kommt noch reiner zum Ausdruck, und es tut sich in Fig. 8 eine kontinuierliche Bigeminie kund, $^1/_2$ Stunde nachdem 0,4 mg Atropin subkutan der an klimakterischen Beschwerden leidenden Patientin injiziert wurden.

Völlig anders verhält sich die Extrasystole in Fig. 9, welche ebenfalls von anormaler Reizbildungsstätte ausgeht. Es handelt sich in diesem Falle um eine etwa 34 Jahre alte Patientin, bei welcher der Hausarzt seit 6 Jahren im Anschluss an eine Influenza ständig einen bradykardischen Puls wahrgenommen hat. Subjektive Beschwerden bestehen nicht; ausser einer mässigen Anämie ist auch objektiv nichts Auffälliges nachzuweisen. Nur über dem Herzen hört man nach jeder Kontraktion in kurzem Abstande eine vorzeitig einsetzende, schwächere folgen. Ab und zu, im ganzen selten, kommt es zu ganz bedenklich schweren Anfällen von Herzschwäche. Dabei ändert sich die Folge der Herzschläge qualitativ nicht. Die Bradykardie nimmt nur zu, die Herztöne werden leiser, die Pulse kleiner.

Die Kurve 9 zeigt auf den ersten Blick eine regelmässige Bigeminie, hervorgerufen durch atrioventrikuläre Extrasystolen nach dem Typus C (Nikolai und Rehfisch), entsprechend der künstlichen Auslösung von Extrasystolen in der Nähe des Sulcus coronarius. Vor der Kammerzacke der normalen Herzrevolution steht im normalen Abstande ein normaler Vorhofsanteil; ein solcher ist jedoch vor den Doppelzacken nicht bemerkbar.

Vielmehr fällt regelmässig nach jeder normalen Herzperiode vorzeitig ein Zwischenreiz ein mit kompensatorischer Pause und zwei dicht aneinander liegenden scharfen Zacken, von denen die zweite um weniges die erste überragt. Die Abstände, in denen die vorzeitigen Extrareize auftreten, sind im ganzen die gleichen, ebenso der Rhythmus der normalen Herzperioden selbst.

Zwischendurch hat es, wie in Fig. 10a, den Anschein, als ob den Doppelzacken eine deutliche P-Erhebung selbständig nachschlagend folgte; dieses Verhalten ist in längerer Strecke deutlich zu verfolgen. Aber auch interpoliert kommen, wie in Kurve 10b, diese extrasystolischen Doppelzacken



gelegentlich zur Erscheinung ohne kompensatorische Pause, ganz ebenso und in genau dem nämlichen Abstande interpoliert und ohne kompensatorische Pause als ventrikuläre Extrasystolen mit linksschenkligem Reizablauf.

Bis auf letztere Ausnahmen gestaltet sich demnach das Ablaufsverhältnis derart, dass in gleichem Abstande von der normalen Herzperiode, welche ihre Erregung vom Keith-Flackschen Knoten her empfangen hat, sich eine dem Atrioventrikularbereich nahegelegene Reizzwischenstelle befindet, von welcher aus sich regelmässig ein anormaler Extrareiz einschiebt, der eine vollständig ablaufende Extrasystole zur Folge hat. Solche näher gelegene Extrareizerzeugungsstätte könnte z. B. der Sinus coronarius mit seinen zur Automatie befähigten Muskelelementen abgeben. Auf diese Weise balanziert gleichsam der Normalreiz vom normalen Ausgangspunkte gegeneinander mit dem Extrareiz von pathologischer Reizstelle aus als Zwischenglied. Die Wirkung sieht man im Elektrogramm, Fig. 9, prägnant.

Angesichts des hervorragend negativ chronotropen und bathmotropen Einflusses des N. vagus habe ich bereits in zwei früheren ähnlichen Fällen subkutan Atropin angewandt, ebenso auch bei dieser Patientin, welche erst seit etwa 5 Monaten unter meiner Beobachtung steht. Die Einwirkungen der subkutanen Atropininjektionen sind in den Fig. 11 und 12 dargestellt. Bemerkt sei, dass der Hausarzt bei vielfachster Kontrolle während 6 Jahren nicht ein einziges Mal ein anderes, etwa schwankendes Verhalten des Herzschlages beobachtet hat, sondern stets den bradykardischen Typus von 36 Pulsen in der Minute. In den Bildern sieht man nicht nur den prompten Uebergang von der ursprünglichen Art der Herzperioden zu der nunmehrigen normalen, sondern auch diese selbst aus längeren Reihen des jetzigen Dauerzustandes. Injiziert wurden in der ersten Zeit vorsichtig 0,2—0,3 mg, jetzt 0,6—0,8 mg. Der Umschwung trat durchaus nicht immer so prompt ein, wie dies gerade zufällig obige Kurve 11 wiedergibt. Die verschiedensten Uebergänge waren unmittelbar nach den Einspritzungen zu konstatieren, in 2 Venenkurven sogar ein Auftreten inotrop-alternierender Vorhofskontraktionen; die eigentliche Wirkung stellte sich in der ersten Zeit meistens nur langsam ein. Es kam dann auch noch ab und zu zu kurzen gelegentlichen Rückfällen. Während anfangs kleine Dosen 2—3 Tage lang in ihrer Wirkung anhielten, ist es auffallend, wie jetzt die Injektionen von etwa 0,6—0,8 mg volle 7—10 Tage etwa ausreichen. Gerade wegen dieser überraschend langen Nachwirkung ist das ganze Bild gegen die Anfangszeit nicht mehr so klar, sondern verwischt. Zu dem früheren Zustande kommt es jetzt überhaupt nicht mehr; höchstens schwankt der Grad der rhythmischen Frequenz unter dem Nachlass der Atropinwirkung.

Auch der Ablauf der jetzigen normalen Perioden geht in dem natürlichen Gleichmass der Kammeranteile ohne jede Andeutung einer atypischen Störung vor sich.



Im Falle der Kammer-Extrasystolen hat Atropin subkutan die anormale Reizbildung in den Schenkeln vermehrt, d. h. die atypische Automatie erhöht (Fig. 7 und 8); dieselbe aber in dem zuletzt beschriebenen Falle von Extrasystolie zugunsten des normalen Schrittmachers unterdrückt (Fig. 9—12).

Ausserdem beweist auch dieser Fall, in dem Jahre lang lediglich die geschilderte Extrasystolie als einzig nachweisbare Störung besteht, nach seinem klinischen Verlaufe die unter Umständen recht fragwürdige Harmlosigkeit der Extrasystolie selbst. Ebenso muss die sonstige Erfahrung am Krankenbette der Anschauung entgegentreten, nach welcher die Extrareize die rein nervösen Erkrankungen prinzipiell von den organischen Herzleiden scheiden. Gewiss kennen wir die Extrasystolen aller Orten auch als flüchtige, selbst nach langem Bestehen und starken subjektiven Beschwerden ohne jegliche Störungen verlaufende und spurlos verschwindende Erscheinungen; aber dass sie nicht nur oft in grosser Anzahl den schwersten organischen Herzveränderungen beigesellt sind, dass sie subjektiv und objektiv ganz und gar nicht harmlose Attacken begleiten und beherrschen, sondern auch mitunter als durchaus ernste und erste Anzeichen organischer Herzmuskelveränderungen auftreten können, dürfte ausser Frage stehen. Gerade nach dieser Richtung hat die Elektrographie unsere Einblicke wesentlich vertieft, indem sie gezeigt hat, dass der Extrasystolie einmal eine vorübergehende, flüchtige, erhöhte Reizbildung an anormaler Stätte bzw. Anspruchsfähigkeit zugrunde liegen kann, aber andererseits auch unter Umständen eine überragende, pathologisch bedeutungsvolle Automatie von sehr wesentlicher und folgenschwerer Selbstständigkeit unter starker und nachhaltig andauernder Beeinträchtigung der normalen Reizerstehung, ja sogar unter transitorischer, wie dauernder, schwerer Ueberleitungsbehinderung und totaler Schädigung des Erregungsablaufes.

Die besonders grosse Mannigfaltigkeit, in welcher sich die elektrokardiographisch dargestellten atrioventrikulären Extrasystolen sowohl hinsichtlich der zeitlichen Stellung und der verschiedenen Formengestaltungen der Vorhofsanteile präsentieren, als auch bezüglich der Variationen im Reizablauf weisen auf die differente funktionelle Bedeutung mehrerer getrennt liegender, zur autonomen Selbständigkeit befähigter Zellgruppen hin. Die Tatsache, dass den einzelnen Teilen, aus denen sich in der Regel der Aschoffsche Knoten zusammensetzt — zum mindesten aus einem dem Vorhofe und einem den Kammern zugewandten Abschnitte —, unterschiedliche spezifische Wirkungsäusserungen nach physiologischer und pathologischer Richtung eigentümlich sind, hat Zahn experimentell untersucht. Die entsprechende Bewertung dieser verschiedenen Anteile des Atrioventrikularabschnittes seitens der Klinik bedarf in Zukunft noch einer allgemeineren Berücksichtigung und Klärung.

Ganz allgemein dürfte ja auch das Verhalten aller Extrasystolen,

welche spontan auftreten, im Gegensatz zu den experimentell erzeugten vorzeitigen Reizen nicht nur sich abhängig zeigen von der Natur und der Lage des normalen oder pathologischen Reizortes, sondern auch von der Art des Ablaufsweges, über den ja speziell die Arterien-Venenkurve im Zweifel lässt. Es ist verständlich, wenn z. B. eine spontane Erregung, welche im ganzen die normalen Leitungsbahnen in beiden Kammerschenkeln zurücklegt, bei gleicher Herkunft des Reizes im Ablauf andere Bedingungen erfüllt, als bei stärkerer Betonung bzw. ausschliesslicher Bevorzugung eines Kammerschenkels. Die feineren Unterschiede sind naturgemäss bedingt durch die Ursprungsstätte, sowie durch die Zeit des Erregungsablaufes, endlich die Art seines Weges.

Für die experimentelle Forschung der Extrasystolen auch hinsichtlich des Verhaltens der kompensatorischen Pause liegen wesentlich modifizierte physiologische Voraussetzungen vor gegenüber den natürlichen, vorzeitigen Extrareizen.

Bekanntlich sollten eigentlich die von den Ventrikeln ausgehenden Extrasystolen eine volle kompensatorische Pause aufweisen, d. h. doppelt so lang als zwei normale Herzperioden, dagegen die atrioventrikulären Extrasystolen eine verkürztere kompensatorische Ruhe, die vom Vorhof ausgehenden aurikulären Extrasystolen endlich eine fast der Zeit der normalen Herzrevolution gleichende Pause. Ist das kompensatorische Verhalten der Extrasystolen namentlich bei langsam schlagendem Rhythmus schon ein verändertes, so beeinflussen sich die obengenannten vielfachen Faktoren im Falle der spontanen Extrareize zum Teil und in mancher Hinsicht noch in komplizierterer Weise, als dies bei den künstlichen, von der Oberfläche des Herzens ausgehenden Extrasystolen der Fall ist.

Um nur einige wenige Beispiele anzuführen: In Figur 13 ist eine atrioventrikuläre Extrasystole vom Typus A zu konstatieren, welche mit der vorhergehenden Herzperiode zwei normalen Herzrevolutionen an Länge gleicht; eigentlich sollte die kompensatorische Pause kürzer sein. Wie Figur 14 vom gleichen Falle und aus derselben Kurve erkennen lässt, beginnt dieselbe mit einer ventrikulären Extrasystole vom Typus B, deren Ruhepause nicht kompensiert, und einer nicht völlig kompensierenden darauffolgenden ventrikulären Extrasystole vom Typus A. Die nächste Kurve 15 weist eine aurikuläre Extrasystole mit genauer und vollständiger kompensatorischer Ruhepause gleich zwei normalen Herzperioden auf; diejenige in Figur 16 ist mit der vorhergehenden entsprechend $2^1/_2$ Perioden lang. Am häufigsten findet man auch die vollständig kompensierende Ruhepause der spontanen ventrikulären Extrasystole, weil naturgemäss die obigen variablen Faktoren im Ablauf vom Orte „letzter Ordnung“ nichts besonders Wesentliches mehr zu ändern vermögen.

Weiterhin möchte ich von einem ca. 60 Jahre alten Manne berichten,



welchen ich seit einem halben Jahre beobachte. Die Kurve 17 gibt einen im ganzen rhythmischen und bradykardischen Herzablauf mit deutlichen Vorhöfen wieder. Die Figur 18 ist 4 Stunden nach Ablauf eines tachykardischen Anfalles aufgenommen. Die Perioden sind leicht arhythmisch, frequenter wie vorher; die Vorhofszacken sind ausgeprägt. Die Figur 19 stammt vom gleichen Patienten aus der Zeit eines Anfalles; die Frequenz der Kammerperioden ist in mässigen Grenzen vermehrt; ausserdem schwingt die Saite in häufigen und kurzen Bewegungen, welche auf eine besondere Unruhe in den Aktionsvorgängen der Vorhofsmuskulatur hinweisen. Einen anderen paroxysmal tachykardischen aurikulären Anfall beim selben Patienten stellt in allen drei Ableitungen Figur 20 dar, in welchen sich sämtlich die vermehrten Aktionen der Ausschläge konstatieren lassen. Die Ventrikeltätigkeit ist wiederum vermehrt, aber durchaus nicht in dem bekannten typischen Grade der paroxysmalen Tachykardien. Die Venenkurve Figur 20 gibt ebenfalls die vermehrte Vorhofstätigkeit wieder: zwei bis vier isolierte Bewegungen.

Im Anfall ist leichte Zyanose, Dyspnoe und Mattigkeit vorhanden; ausserhalb des Anfalles neben allgemeiner Arteriosklerose mässigen Grades eine leichte, linksseitige Herzhypertrophie. Der Urin enthält nichts Pathologisches. Auch sonst ist nichts Krankhaftes nachzuweisen.

Derartige Anfälle von Vorhofsunruhe sind weder selten, noch etwa ausschliesslich in Form der aurikulären, paroxysmalen Tachykardien vorzufinden. Dieselben sind auch bereits öfters in der Literatur beschrieben; unter anderem auch solche Fälle, in denen, wie in dem unsrigen, die Ventrikeltätigkeit im ganzen durch den aurikulären, tachykardischen Anfall nur eine sehr mässige Beeinflussung aufweist. Die Kammern nehmen hier an dem Paroxysmus nicht teil. Auch ich habe bei allen möglichen Herzunregelmässigkeiten vorübergehende Vorhofsunruhe konstatieren können, so namentlich beim Puls. irregul. perpetuus, bei Basedowkranken mit echten Arhythmien und anderen Zuständen mehr.

Zum Ende sei noch zweier Patienten kurz Erwähnung getan.

Fig. 22 stammt von einem Sklerotiker mit Schrumpfniere und beiderseitiger Herzdilatation. Es droht Dekompensation. Wir sehen ein sehr breit verlaufendes R und in weitem, bradykardischem Abstande eine negative T-Zacke. Der ganze Verlauf der Kurve ist ein sehr gedehnter. Die Fig. 23 vom selben Falle zeigt nach längerer Digitalismedikation einen schnelleren und normaler ablaufenden Kammeranteil, sowie positive Nachschläge. Letztere Unterschiede seien nur konstatiert; sie bilden bekanntlich durchaus nicht die Regel; im Gegenteil!

Schliesslich ein kurzes Wort über die vielumstrittene Nachschlagszacke T, deren Negativität in Ableitung I auch ich als ein beachtenswertes Merkmal eines zweifellos minderwertigen Herzens im völligen Einklang mit den sonstigen, klinischen Symptomen erachten muss. Die



Kurve 24 stammt von einem jungen Menschen, der stets gesund unter leichtem Fieber (Zahnperiostitis) eine vierstündige Bergpartie ausführte und sich eine akute Herzdilatation zuzog. Aus dieser ersten Zeit stammt obige Kurve in allen drei Ableitungen. Alle T-Zacken sind positiv im auffälligen Gegensatz zur Fig. 25, welche in allen drei Ableitungen durchwegs negative Nachschwankungen ergibt. Der Urin enthielt und enthält nichts Pathologisches. Auch die tiefen Q-Zacken der letzten Kurve fehlten früher, während die tiefen S-Zacken überwiegend ausgeprägt waren.

Weitgehende Schlüsse liegen mir fern. Aber konstatiert sei, dass sich seit einem halben Jahre eine starke, linksseitige Herzhypertrophie ausgebildet hat, dass sich zweitens ein funktionelles Muskelgeräusch eingestellt hat, welches vor einem halben Jahre noch nicht konstatierbar war, und dass endlich sich eine klinische Minderwertigkeit des Herzmuskels durch Funktionsprüfung (vor Kenntnis der letzten Kurvenveränderungen) feststellen liess. Auf die Möglichkeit des Zusammenhanges mit den vorliegenden Veränderungen und den obigen Kurven vermag ich hier nicht näher einzugehen.

XVIII.

Aus der II. Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke im k. k. Allgemeinen Krankenhause zu Wien (Vorstand: Prof. Dr. Ehrmann).

Ueber Neurofibromatose.

Von

Dr. **Wilhelm Lier**, Assistent.

(Mit 3 Textfiguren.)

Schon in dem grundlegenden Werke von Recklinghausen (1881), welches 15 Jahre nach dem Virchowschen Gesamtwerke erschien, füllt die Zusammenstellung der Literatur über unseren Gegenstand fast vier Seiten. Seitdem uns dann Adrian (1, 2) auf Grundlage von mehr als 300 Krankengeschichten und ausführlichen pathologisch-anatomischen Studien ein noch exakteres Bild der Neurofibromatose gegeben hat, ist eine unübersehbare Anzahl von Publikationen über das gleiche Thema erschienen. Besonders oft wurden in den letzten Jahren Fälle von sogenannter „zentraler Neurofibromatose" veröffentlicht, auf deren Häufigkeit zuerst Henneberg und Koch (3) hingewiesen hatten. Dabei konnte vielfach auch durch die Obduktion das Befallensein des zentralen Nervensystems (meist in Form gliomatöser Tumoren), seiner Meningen und der Hirn- und Rückenmarksnerven kurz nach ihrem Austritte bestätigt werden, ebenso wie auch das System des Sympathikus sehr oft affiziert gefunden wurde. In der jüngsten Zeit ist namentlich die tuberöse Sklerose, eine eigenartige und, wie es scheint, gar nicht so seltene Erkrankung und ihre sehr nahe Beziehung zur Recklinghausenschen Krankheit Gegenstand besonderer Aufmerksamkeit und eingehenden klinischen und histologischen Studiums gewesen [W. Nowicki u. K. Orzechowski (4, 5), Schuster (6,7), Bielschofsky und Gallus (8)].

Das relativ häufige Vorkommen von sogenannten inkompletten oder frusten Formen der Neurofibromatose wurde gleichfalls schon wiederholt hervorgehoben, so schon 1887 von Salomon, 1898 von Thibièrge (9) und von Feindel und Oppenheim (10), 1901 von Audry (11) und erst vor kurzem neuerdings von Adrian (12). Auch wir selbst müssen auf Grund unseres grossen Krankenmateriales betonen, dass solche unvollständige Formen, charakterisiert durch bloss eines der Kardinalsymptome (Pigmentierungen, Fibrome) in Verbindung mit einem der von Adrian ursprünglich als „Komplikationen" bezeichneten Nebensymptome (z. B. Anomalien des Skelettes, geistige Defekte) gar nicht spärlich sind.

Ein besonderes Interesse verdienen ferner die in den Publikationen gerade der letzten Jahre immer häufiger erwähnten Fälle, wo bei sicherer Neurofibromatose deutliche Störungen seitens der inneren Sekretion da waren und wo auch noch in vivo oder erst post mortem eine Erkrankung einer der endokrinen Drüsen nachgewiesen werden konnte. So berichtet Piollet (13) über Veränderungen der Hypophysis, Spillmann (14) über einen Patienten, bei dem ein Tumor der Sella turcica angenommen wird, Mossé und Cavalié (15) über Vergrösserung und Verhärtung der Hypophyse in einem Falle, bei dem leichte akromegale Erscheinungen im Gesichte und an den Extremitäten da waren, Wolfsohn und Marcuse (16) über einen 24jährigen Mann mit typischer Neurofibromatose und sehr auffälligen Symptomen der Akromegalie, bei dem mittels Durchleuchtung eine Verbreiterung der Sella turcica nachgewiesen wurde, Castro (17) über einen analogen Fall, wo indes der röntgenologische Befund fehlt, Penzias (18) über zwei Patienten mit im Röntgenbild nachweisbarer Vergrösserung der Hypophyse. Je einen Fall von multiplen Hautfibromen und Nebennierengeschwulst beschreiben Vignolo-Lutati (19) und Kawashima (20), einen Fall von Morbus Recklinghausen mit Hypernephrom Saalmann (21).

Pathologisch-anatomische Befunde von Nebennierentumoren liegen überdies vor von Chauffard (22) und Merck (23).

Auch Anomalien der Schilddrüse sind des öfteren erwähnt. Angaben über Nebennieren- und Thyreoideaveränderungen finden sich dann in der französischen Literatur bei Pic und Rebattu (24).

Diesen Beobachtungen von multipler Neurofibromatose und gleichzeitigen Störungen der inneren Sekretion möchte ich die folgende hinzufügen.

Josef K., aussereheliches Kind, $9^1/_2$ Jahre alt. Der Vater, ein grosser, kräftiger, brünetter Mann, ist Chauffeur, hat vereinzelte kleine Hämangiome an der Brusthaut, zeigt aber weder abnorme Pigmentationen noch auch Fibrome an seinem Körper. In seiner Familie sollen ähnliche Anomalien gleichfalls nicht vorgekommen sein. Die Mutter des Knaben, die als streit- und eifersüchtig geschildert wird, ist rotblond und sommersprossig und befindet sich zurzeit in einer Irrenanstalt; ihr Vater hat durch Selbstmord geendet. Der Knabe ist schon bei der Geburt stark gewesen, doch hat die Verfettung später rascher zugenommen. Im 4. Lebensjahre fielen dem Vater die sommersprossenartigen Flecken im Gesicht und am Körper des Kleinen auf, die allmählich reichlicher wurden. Im 5. Lebensjahre bemerkte er die Geschwulst an dem linken Ohre des Knaben, die seitdem langsam gewachsen ist. Im Alter von $6^1/_2$ Jahren kam der Knabe in die 1. Volksschulklasse, über die er indes nicht hinauskam, da er „begriffstutzig" war. Seit jeher schon erfreut er sich eines ausserordentlichen Appetits.

Status praesens: Der Patient ist für sein Alter im Längenwachstum auffallend zurückgeblieben, seine Gesamtlänge beträgt 109, die Oberlänge 69, die Unterlänge 50, die Spannweite 111 cm, Brustumfang 74 bzw. 75 cm. In einem gewissen Gegensatz dazu steht die Grösse des Schädels, dessen Masse fast die eines Erwachsenen sind, indem z. B. der Schädelumfang 53 cm beträgt. Dabei ist er brachyzephal, die Stirn niedrig, die Tubera frontalia vorspringend. Haare lichtbraun, reichen weit gegen die Stirne und Schläfen nach vorne. Augenbrauen büschelig, Gesicht länglich, leicht skoliotisch, Nasenwurzel stark eingesunken. Augendistanz gross, Zähne gross,



etwas auseinander stehend. Zunge eher klein, Lippen nicht wulstig. Von sonstigen Anomalien des Skelettes sind zu erwähnen eine Kyphoskoliosis dorsalis sinistra mit Niveaudifferenz von 6 cm, eine ziemlich ausgeprägte Lordose der Lendenwirbelsäule, eine etwas vermehrte Beckenneigung, Genua valga, die links stärker sind als rechts, und Pedes plani. Thorax asymmetrisch, Angulus epigastricus stumpf, Rippenkrümmung verstärkt. Die Ober- und Unterarme sind kurz, die Hände aber ziemlich lang (13 cm), Fusslänge 19 cm. Die Hüftgelenke normal, röntgenologisch erscheint der Wirbelkanal geschlossen und ist weder an den Epiphysenfugen der oberen noch an denen der unteren Extremitäten etwas Pathologisches nachweisbar.

Im übrigen ist das auffälligste Merkmal an dem Patienten die ungewöhnliche Fettleibigkeit. Eine mächtige Ansammlung von Fett im subkutanen Zellgewebe hat

Fig. 1.



zu einer bedeutenden Dickenzunahme der ganzen Haut, die sich sonst weich und glatt anfühlt, geführt. Dies tritt besonders am Gesichte (Doppelkinn), an den Brüsten, ad nates und am Unterbauche, aber auch mit nach den distalen Enden abnehmender Intensität an den Extremitäten deutlich hervor. Durch diese diffuse Fettgewebshypertrophie ist es zu deutlicher Gynäkomastie gekommen; in den beiden Supraklavikulargruben ein beträchtliches Fettpolster; der vorgewölbte Unterbauch ist durch eine quere Furche von dem gleichfalls adipösen und dadurch prominenten Mons Veneris getrennt, und hinten legt sich die Haut infolge der Wirbelsäulenverkrümmung an der rechten Seite zwischen Rippenbogen und Darmbeinkamm in dicke, quere Wülste (siehe Fig. 2). Weiter ist eine beträchtliche interskapulare und sakrale Lanugobehaarung hervorzuheben, während die Axillen und der Mons Veneris unbehaart sind; auch an den Unterschenkeln ist die Behaarung minimal. Der Penis ist klein, infantil, die Raphe

des Skrotums stark ausgeprägt, pigmentiert, der Hodensack leer, doch lassen sich die kirschkerngrossen Hoden in den Leistenkanälen tasten und leicht ins Skrotum hinabdrücken.

Als zweites auffälliges Merkmal erscheinen dann bei dem Patienten zahllose, hell- bis dunkelbraune, rundlich oder oval gestaltete Pigmentflecke verschiedener Grösse (von Stecknadelkopf- bis zu 5-Kronenstückgrösse). Die kleinen von ihnen, die das Aussehen feiner Spritzer haben, finden sich gehäuft am Gesicht, Hals und Nacken, an der oberen und mittleren Partie des Rückens sowie an den seitlichen Teilen des Rumpfes. Von den Axillen nach abwärts sind die Pigmentationen meist etwas grösser bis zu einem fast handtellergrossen Herd in der Mitte der linken Rumpfhälfte, wobei erwähnenswert ist, dass die grösseren Flecke am Stamme eine oblonge, ovale Form

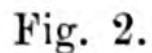
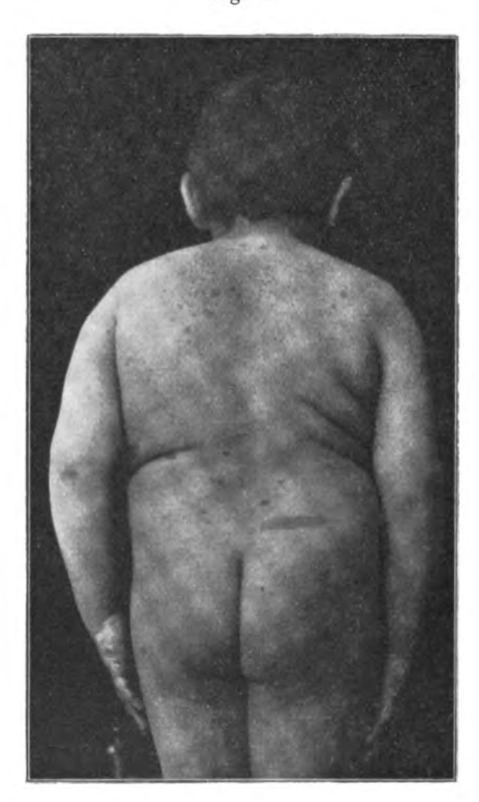


Fig. 2.



haben und eine deutliche Anordnung längs der Langerschen Spaltrichtungen zeigen. Mehrere der grösseren, milchkaffeefarbenen Flecke lassen in ihrem Inneren rundliche, dunkler pigmentierte Stellen erkennen. Auch auf der behaarten Kopfhaut finden sich vereinzelte, kleine Pigmentierungen, dagegen sind die Schleimhäute frei.

Eine dritte bemerkenswerte Erscheinung bilden ausserdem spärliche, linsengrosse und auch grössere, kaum über das Nachbarniveau erhabene, blassblaurote, weiche Geschwülstchen, von denen einzelne in den schon erwähnten grösseren, ovalen Pigmentierungen des Stammes als dunklere, braunblaue Vorwölbungen sich kenntlich machen. An zwei Stellen des Körpers haben solche Tumoren eine bedeutende Grösse erreicht und zwar einmal in der linken Ohrmuschel. Deren mittlere Partie ist von einem weichen, dunkelbraungefärbten Fibrom eingenommen, das durch die knorpelige Substanz auf ihre Rückfläche durchgreift und noch an der Haut des Warzenfortsatzes

als flache, kleinnussgrosse Vorwölbung zu tasten ist. Ein zweiter Tumor findet sich in der Vola der linken Hand, deren mittlerer und ulnarer Teil eine etwa einer halben Walnuss entsprechende Vorwölbung von rötlich-bräunlicher Färbung mit leichtem Stich ins Blaue zeigt, die sich weich anfühlt und hernienartig eindrücken lässt; es tritt dann unmittelbar über der Gelenksbeuge des Handgelenkes eine zweite Vorwölbung zutage, die quer zur Achse des Vorderarmes gestellt ist und ein unregelmässig buchtiges Aussehen hat (Fibrom im jüngeren Stadium).

Was den sonstigen inneren Befund betrifft, so ist zu erwähnen eine geringe Hyperplasie der Follikel des Zungengrundes. Die Schilddrüse ist eher klein; über der oberen Sternumhälfte findet sich eine leichte Dämpfung, die wahrscheinlich auf einen Thymusrest zurückzuführen ist. Herzdämpfung sehr klein. (Kein Zeichen für Septumdefekt oder offenes Foramen ovale.) Auffallende Enge der Gefässe. Kein Pulsus irregularis respiratorius, keine Pulsbeeinflussung bei Druck auf den Bulbus, Leber und Milz normal. Körpergewicht 32 kg. Es besteht keine Albuminurie, keine Polyurie, keine Glykosurie, eher eine erhöhte Zuckertoleranz, indem 150 g Dextrose ohne Zuckerausscheidung vertragen werden. Der Knabe hat einen fast nicht zu stillenden Appetit, isst weit mehr als ein starker erwachsener Mann.

Die auf der I. medizinischen Abteilung (Prof. Pál) vorgenommene Blutuntersuchung vom 1. 8. 1913 ergibt eine Vermehrung der mononukleären Leukozyten auf 32 pCt. Genauer Befund: Hämoglobingehalt nach Sahli 88, Zahl der roten Blutkörperchen 4500000, der weissen 9500, Färbeindex fast 1. Von den weissen Blutkörperchen waren:

Lymphozyten	32	pCt.,	davon
kleine „	$21^2/_3$	„	
grosse „	$10^1/_3$	„	
Leukozyten	68	„	davon
neutrophile „	$66^2/_3$	„	
eosinophile „	1	„	
basophile „	0	„	
Uebergangszellen	$^1/_3$	„	

Nervenstatus: Pupillen mittelweit, leicht exzentrisch gelagert, prompt reagierend. Kein Nystagmus, kein Chvostek. Hautreflexe lebhaft, tiefe Reflexe mässig lebhaft. An den Nervenstämmen, soweit sie tastbar sind, keine Tumoren nachweisbar. Sehr ruhiges, leicht katatones Verhalten. Sprache normal, Stimme eher tief. Kann sehr einfache Rechenexempel lösen, weiss aber nichts von Gott, Kaiser usw. Psyche ungefähr eines fünfjährigen, Gesichtsausdruck aber eher der eines siebenjährigen Knaben.

Die auf der Klinik von Prof. Urbantschitsch vorgenommene Untersuchung der Ohren ergab normale Verhältnisse, die der Augenklinik (Prof. Dimmer) beiderseitige Sehnervenatrophie. Gesichtsfeld normal, die Sehschärfe herabgesetzt, lässt sich aber nicht genau bestimmen (etwa 0,5). Störungen des Geschmacks- oder Geruchssinns konnten nicht nachgewiesen werden.

Eine Röntgenaufnahme des Schädels, die Herr Dozent Schüller zu machen so freundlich war, zeigte normale Verhältnisse der Sella turcica, dagegen am Tuberculum sellae, dem Sulcus chiasmatis entsprechend, eine tiefe Depression des Daches der Keilbeinhöhle (s. beiliegende Skizze!).

Der Knabe wurde durch fast 2 Monate mit Thyreoidin (Merck) gefüttert, und zwar erhielt er während 14 Tagen bloss eine, durch weitere 14 Tage zwei und während der letzten 4 Wochen drei Tabletten täglich. Er vertrug sie ohne Beschwerden. Eine Abnahme seines Körpergewichts trat nicht ein, auch sonst blieb sein Zustand unverändert. Die vor kurzem wiederholte Prüfung der Zuckertoleranz ergab dasselbe Verhalten wie früher. Nur die neuerdings, am 5. 9. 1913, vorgenommene Blutunter-





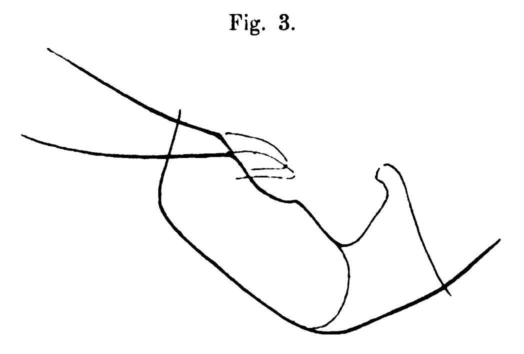
suchung zeigte interessanterweise, dass die Zahl der mononukleären Lymphozyten auf 26 pCt. herabgegangen war.

Es fanden sich nämlich jetzt 74 pCt. polynukleäre Leukozyten, 17 pCt. kleine mononukleäre Lymphozyten, 9 pCt. grosse mononukleäre Lymphozyten keinerlei pathologische Formen. Der Befund am Augenhintergrund ist unverändert geblieben.

Die histologische Untersuchung eines exzidierten blauroten kleinen Tumors gab das bekannte Bild des Fibroma molluscum.

Es handelt sich also nach dem Mitgeteilten in unserem Falle um einen Patienten mit universeller Neurofibromatose, bei dem gleichzeitig alle charakteristischen Merkmale jenes Typus vorhanden sind, den wir seit Fröhlich als Dystrophia adiposogenitalis bezeichnen, nämlich bedeutendes Zurückbleiben des Skelettwachstums, Hypertrophie des subkutanen Fettgewebes, Hypoplasie der Genitalien bei mangelnder Scham- und Achselbehaarung. Da dieser Habitus heute allgemein als Ausdruck einer Störung der inneren Sekretion unter vorwiegender Mitbeteiligung der Hypophyse aufgefasst wird, da uns das Röntgenbild deutlich eine

Fig. 3.



Depression am Tuberculum sellae turcicae in unmittelbarer Hypophysennähe erkennen lässt, und gleichzeitig beiderseitige Sehnervenatrophie vorhanden ist, so müssen wir wohl annehmen, dass die Schädigung der Hypophyse durch einen benachbarten Tumor bei dem Knaben zur Entstehung der Dystrophie geführt hat. Dabei dürfte der raschen Gewichtszunahme, welche durch die zunehmende Verfettung erfolgte, infolge der relativ zu starken Belastung der unteren Extremitäten die Hauptrolle bei der Entstehung der Genua valga zukommen. Die übrigen Anomalien des Skeletts, die ja bekanntlich beim Morbus Recklinghausen sehr häufig vorkommen und neuerdings wieder besonders von Wechselmann (25) nachdrücklich hervorgehoben worden sind, können wohl zwanglos auf Störungen der inneren Sekretion bezogen werden.

Ueber Kombinationen der Neurofibromatose mit Hypophysentumor und Typus adiposo-genitalis liegt bisher kein Bericht in der Literatur vor; es ist unser Patient diesbezüglich ein Unikum, und er bildet gewissermassen ein Gegenstück zu den eingangs erwähnten Fällen, bei denen gleichzeitig Hypophysenveränderungen und Erscheinungen der

Akromegalie bestanden hatten. Nur sind die durch Störungen des intermediären Stoffwechsels in unserem Falle entstandenen sekundären Veränderungen wohl viel auffälliger und ausgeprägter als in irgendeinem der bisher beobachteten.

Interessant ist ferner bei dem Kleinen die geringe Grösse der Schilddrüse; es könnte sich da wohl um eine ähnliche bindegewebige Entartung der Thyreoidea handeln, wie sie bei Neurofibromatose mit gleichzeitigem Tumor der Glandula pituitaria wiederholt bei der Obduktion gefunden worden ist, z. B. von v. Stejskal (26). Erwähnenswert ist auch das Ergebnis der Blutuntersuchung, das eine Vermehrung der mononukleären Leukozyten zeigte, sowie besonders der Umstand, dass unter der Thyreoidinmedikation eine Abnahme derselben erfolgte, so dass das Blutbild wieder fast normal wurde. Ueber Blutbefunde bei Recklinghausenscher Krankheit hat im Jahre 1910 Wittemann (27) berichtet; er fand in fünf Fällen eine deutliche relative Vermehrung der mononukleären Zellen, die einmal bis zu 52 pCt. betrug. Andererseits hat besonders Bittorf (28) auf die bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion recht häufige Eosinophilie und Lymphozytose hingewiesen, die wohl der Ausdruck einer im Verlaufe solcher Affektionen sich entwickelnden Hyperplasie des lymphatischen Systems sei.

Diese Gleichheit des Blutbefundes, die wir auch bei unseren anderen Fällen von Neurofibromatose erheben konnten, scheint mir ein weiterer Beweis dafür zu sein, dass bei einer grossen Zahl von Neurofibromatosen die endokrinen Drüsen beteiligt sind, wenn auch keine manifesten Erscheinungen darauf hinweisen. Keinesfalls indessen gehen wir so weit, diese Affektion als das Primäre des Prozesses zu betrachten, wie dies neuerdings von einigen Autoren geschehen ist, welche die Recklinghausensche Krankheit in ein Abhängigkeitsverhältnis zur Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion bringen wollen. So rechnet Castellino (29) die Neurofibromatose zu den inkompletten Formen des Morbus Addisonii; er glaubt mit Revilliod, dass auch durch das Befallensein der sympathischen Fasern der Nebenniere der Symptomenkomplex der Neurofibromatose entstehen kann. Penzias meint, dass die Recklinghausensche Krankheit als eine von der polyglandulären Dystrophie abhängige Ektodermafibromatosis im Sinne Feindls betrachtet werden könne; Oddo (30) nimmt ein mehr koordiniertes Verhältnis der Störungen der inneren Sekretion an, während Kawashima und Vignolo-Lutati, die beide Nebennierenveränderungen bei multiplen Hautfibromen beschreiben, die Erkrankung des chromaffinen Systems nur als eine wichtige Teilerscheinung des Morbus Recklinghausen betrachten, die uns ungezwungen eine Reihe von Symptomen zweiter Ordnung erklären kann. Im übrigen schliessen sich diese beiden in bezug auf die Entstehungsursache der dystrophischen Theorie Adrians an. Derselbe hat bekanntlich die Neurofibromatose als eine Missbildung im weiteren Sinne aufgefasst, bei welcher



ätiologisch familiäre und hereditäre Verhältnisse eine Rolle spielen. Dabei wurde das Gewebe der Neurofibrome noch für Bindegewebe gehalten, der Ausgangspunkt der Tumorbildung in die Bindegewebsscheiden der Nervenfasern verlegt. Neuerdings hat nun auf Grund sehr sorgfältiger histologischer Studien Verocay (31 und 32) die Ansicht ausgesprochen, dass es sich in Wirklichkeit gar nicht um Bindegewebe, sondern um ein eigenartiges neurogenes Gewebe handelt. Als Bildner der Geschwülste sind die Nervenfaserzellen selbst oder entsprechende embryonale Zellen anzusehen, die möglicherweise nicht zum normalen Aufbau des Nervengewebes verwendet werden. Die nicht so selten gleichzeitig gefundenen Gliome im zentralen Nervensystem stehen gleichfalls mit den Nerventumoren in engem histologischen Zusammenhang. Der ganze Prozess beruht nach Verocay auf einer kongenitalen „Systemerkrankung", die zurückzuführen ist auf eine embryonale Entwicklungsstörung der spezifischen Elemente des Nervensystems, welche Zellen betroffen haben kann, die fähig sind, Ganglien-, Glia- und Nervenfaserzellen zu liefern (Neurogliozyten Helds). Die in manchen Zellen beobachteten fibroendothelialen Geschwülste der Meningen dürften ebenfalls auf einer angeborenen Anomalie beruhen, indem nämlich unter dem Einflusse des fehlerhaft entwickelten ektodermalen Anteils des Nervensystems auch die an dasselbe angrenzenden mesodermalen Elemente eine Störung erfahren.

Diese Auffassung des Morbus Recklinghausen als einer Systemerkrankung scheint uns vom rein klinischen Standpunkt aus die Mannigfaltigkeit der Symptome desselben am besten zu erklären. Die Störungen der inneren Sekretion wären demnach auf Befallensein der Hypophyse oder des chromaffinen und des Sympathikussystems bzw. auf die vikariierende Beteiligung der endokrinen Drüsen zu beziehen. Da neuerdings auf der Basis eingehender anatomisch-histologischer Untersuchungen eine an Identität grenzende Verwandtschaft des Grund- und Bildungselementes der sogenannten Sclerosis tuberosa und der Neurofibromatose nachgewiesen ist, so dass diese beiden wohl betreffs der Quelle, Entstehungszeit und Art der Zellenschädigung eine und dieselbe Krankheit darstellen, ist vielleicht Verocays Annahme einer Systemerkrankung auch auf die tuberöse Hirnsklerose anwendbar. Ob sie dafür die ganz ausreichende Erklärung gibt — es sollen nämlich auch mesodermale Gebilde, Herz und Nieren, bei ihr mitaffiziert sein —, können wir allerdings mangels fehlender eigener Kenntnis dieser Krankheit nicht sagen.

Literatur.

1) Adrian, C., Ueber Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurgie. Bd. 31. H. 1. — 2) Derselbe, Die multiple Neurofibromatose. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie. 1903. Bd. 6. — 3) Henneberg und Koch, Ueber „zentrale" Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Akustikusneurome). Arch. f. Psych. u. Nervenheilk. 1903.

Bd. 36. — 4) Nowicki, W. und Orzechowski, K., Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis tuberosa. Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 11. H. 3 u. 4. — 5) Dieselben, Ueber tuberöse Hirnsklerose und Neurofibromatose. Neurologia pols. 1912. — 6) Schuster, P., 12. Jahresversammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte in Breslau vom 29. September bis 1. Oktober 1913. Nachmittagssitzung vom 29. September. — 7) Derselbe, Die Beziehungen der sogenannten tuberösen Sklerose des Gehirns zur Dermatologie. Dermatol. Zentralbl. Oktober 1913. — 8) Bielschowsky und Gallus, Ueber tuberöse Sklerose. Journ. f. Psychol. u. Neurol. Bd. 20. Ergänzungsheft 1. — 9) Thibièrge, Note sur un cas de maladie de Recklinghausen (Neurofibromatose généralisée) sans fibromes cutanés ou fibromes nerveux. Bulletins et mémoires de la société médicale des hôpitaux de Paris. Tome XV ème. 3. Série. Année 1898. Paris Masson & Cie. Séance du 18. février 1898. p. 143. — 10) Feindel und Oppenheim, Sur les formes incomplètes de la neurofibromatose, la maladie de Recklinghausen. Arch. génér. de méd. 1898. Ref. im Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1899. Bd. 2. — 11) Audry, Sur un cas de neurofibromatose avec scoliose. Société franç. de derm. et de syph. 1901, séance du 7 mars. Ref. in Annales de derm. et de syph. 1901. 4. série. p. 290. — 12) Adrian, Verhandlungen der Strassburger dermatologischen Gesellschaft am 15. Dezember 1912. Ref. im Archiv f. Dermatol. u. Syphil. Bd. 115. S. 594. — 13) Piollet, Neurofibromatose généralisée. Gaz. des hôp. 1902. Nr. 37. — 14) Spillmann, Neurofibromatose et tumeur cérébrale. Soc. de méd. de Nancy, séance du 24. janvier 1900. Ref. in Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1900. Nouvelle série. Tome V. No. 27. p. 320. — 15) Mossé und Cavalié, Tumeurs multiples de l'encéphale et de la moëlle allongée (Neurofibromatose centrale?). Congrès des aliénistes et neurologistes, 8. sess., Toulouse 1897. — 16) Wolfsohn und Marcuse, Neurofibromatose und Akromegalie. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 23. — 17) Castro, Sur la coexistence de la maladie de Recklinghausen avec l'acromegalie. Nouvelle Iconographie de Salpètrière. 1912. No. 1. — 18) Penzias, Ueber die Recklinghausensche Krankheit. Lwow tygodnik lek. 1912. No. 43. — 19) Vignolo-Lutati, Beitrag zur Recklinghausenschen Krankheit. Klinische, pathologisch-anatomische und histologische Beobachtungen, mit besonderer Berücksichtigung des Hautnervensystems. Zeitschr. f. orthopädische Chir. 1911. Bd. 24. H. 3 u. 4. — 20) Kawashima, Ueber einen Fall von multiplen Hautfibromen mit Nebennierengeschwulst. Ein Beitrag zur Kenntnis des sogenannten Morb. Recklinghausen. Virchows Archiv. Bd. 203. H. 1. S. 66. — 21) Saalmann, Ueber einen Fall von Morbus Recklinghausen mit Hypernephrom. Ebenda. 1913. Bd. 211. H. 3. — 22) Chauffard, Gaz. des hôp. 1896. p. 1407. — 23) Merck, Multiple Neurofibromatose. Archiv f. Dermatol. u. Syph. Bd. 73. S. 143. — 24) Pic und Rebattu, Lyon méd. 1907. p. 636. — 25) Wechselmann, W., Ueber osteomalazische Veränderungen bei Neurofibromatose. Unnas dermatol. Studien (Unna, Festschrift. Bd. 1). Bd. 20. S. 133. — 26) v. Stejskal, Mitteilungen der Wiener Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. 1907. Jahrg. 6. — 27) Wittemann, Julius, Ueber Recklinghausensche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des Blutbefundes. Diss. Heidelberg 1910. (Klinik Bettmann.) — 28) Bittorf, Zur Kasuistik der Störungen der inneren Sekretion. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 23. — 29) Castellino, Physiopathologie der Nebennieren und ihre Beziehungen zur Addisonschen Krankheit. Riforma med. 1913. No. 12. — 30) Oddo, Maladie de Recklinghausen avec pigmentation des muqueuses. Revue neurol. 1905. No. 8. — 31) Verocay, Multiple Geschwülste als Systemerkrankung am nervösen Apparat. Festschrift für H. Chiari. Wien-Leipzig 1908. — 32) Verocay, Zur Kenntnis der „Neurofibrome". Zieglers Beitr. 1910. Bd. 48.



XIX.

Ueber den Basedowsyndrom, eintretend mit akuten infektiösen Thyreoiditiden und Strumitiden.

Von

Prof. Dr. **D. D. Pletnew,**

Direktor der med. Klinik an der weiblichen Hochschule in Moskau.

Die akute, nichteitrige Entzündung der Glandula thyreoidea wurde zum Gegenstande der Untersuchung schon Anfang des vorigen Jahrhunderts. Carron, Walter, Conradi, Bischoff, Cruveilhier, Lebert u. a. beschreiben derartige Fälle unter dem Namen „Cynanche thyreoidea, Angina thyreoidea, Struma inflammatoria“ usw., wobei schon Conradi 1824 erwähnt, dass als Struma inflammatoria nicht jede entzündete Thyreoidea benannt werden darf, sondern nur die kropfige Drüse. Weitenweber unterscheidet 1845 die Entzündung der normalen Schilddrüse, die „Thyreoadenitis“ und Entzündung der schon vorher vergrösserten Thyreoidea, die „Struma inflammatoria“. Auf derselben Trennung der Begriffe besteht auch 1857 Bauchet in seiner Arbeit „De la thyreoidite et du goitre enflammé.“ Indem jedoch Bauchet die Unterscheidung zwischen diesen beiden Zuständen durchführt, geht er von einem falschen Prinzip aus, da er der Entzündung einer vorher gesunden Schilddrüse „goître aigue“ die „goître chronique enflammé“ gegenüberstellt, welche seiner Meinung nach eine Erkrankung der schon vorher chronisch entzündeten Drüse, wie es ja der Kropf ist, darstellt. 1904 erschien die grosse Monographie von de Quervain über „Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis“, in welcher Autor akut sich entwickelnde Entzündungen der Schilddrüse eingehend beschreibt. In einzelnen Fällen werden thyreotoxische Symptome erwähnt. De Quervain akzeptiert ebenfalls den Unterschied zwischen der Entzündung einer vorher gesunden Thyreoidea und einer kropfig veränderten und nennt die erste Form „Thyreoiditis“, die zweite — „Strumitis“.

Die Rolle der Schilddrüse bei den Infektionskrankheiten ist eine recht verschiedenartige. Entweder erkrankt sie im Verlaufe oder gegen Ende der betreffenden Infektionskrankheit, sekundär oder primär, wobei die Erkrankung rein lokal verläuft, oder endlich folgt der primären Thyreoiditis eine Allgemeinerkrankung. Als Beispiel der letztgenannten Gruppe können zwei, von Bech veröffentlichte Fälle dienen, in denen

die von Fieber gefolgte Anschwellung der Schilddrüse drei Wochen vor der Anschwellung verschiedener Gelenke zutage trat.

Die Infektionskrankheiten, bei denen die Thyreoidea sekundär erkrankt, sind folgende: Typhus abdominalis, Cholera, Variola vera, Diphtherie, Scharlach, Masern, Influenza, akuter Gelenkrheumatismus, Parotitis, Anginen, Erysipel, Wochenbetterkrankungen, Tuberkulose und Malaria. Die Wege, auf denen die Drüse befallen wird, sind ganz verständlich. Vermittels der Blut- und Lymphgefässe können dle Mikroorganismen in die Drüse leicht eindringen. Schwerer ist der Mechanismus der Erkrankung bei der primären Thyreoiditis zu erklären. Man könnte in derartigen Fällen eine leichte, für den Patienten zuweilen kaum bemerkbare Erkrankung der oberen Luftwege annehmen, von wo aus die Infektion auf dem Wege der Blutgefässe in die Schilddrüse leicht gelangt. Es ist Ewald gelungen, mit Hilfe der Injektion der Gefässe der Thyreoidea einen zweifellosen Zusammenhang derselben mit den Blutgefässen der Luftröhre nachzuweisen.

Der Meinung einiger Autoren zufolge (Kocher, Tavel, Ewald, v. Eiselsberg) sind die kropfig veränderten Drüsen dank ihren anatomischen Veränderungen jeglicher Infektion mehr ausgesetzt, als normale Drüsen.

Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis äussert sich in zweierlei Symptomen. Einerseits sind es Symptome der lokalen Affektion: Schmerz, Schwellung der Drüse, Schluckbeschwerden infolge davon, dass die Dislokation der entzündeten Drüse von Schmerzen gefolgt wird, eine ganze Reihe von verschiedenartigen Schmerzempfindungen in der Kopf- und Halsgegend im Zusammenhange mit dem Druck der vergrösserten Drüse auf die Nerven und mit der Verbreitung des Entzündungsprozesses auf die benachbarten Gewebe, Aufgedunsensein des Gesichts, Venenerweiterung usw. Von den Allgemeinsymptomen müssen in einigen Fällen Fieberzustände verschiedenen Grades, in anderen Symptome des Hypothyreoidismus und der Thyreotoxie erwähnt werden.

In der Literatur finden sich Beschreibungen der Entwicklung des Morbus Basedowii nach Infektionskrankheiten. Hierher gehören die Fälle von Erhardt, A. Kocher, Gilbert und Castaigne, de Quervain, Reinhold u. a. Indem Möbius sich auf Reinhold bezieht, spricht er die Vermutung aus, dass ein derartiger Zusammenhang zwischen dem Morbus Basedowii und den Infektionskrankheiten augenscheinlich öfter vorkommt, als man es angenommen hatte. „Es steht dahin, ob nicht ein ähnlicher Zusammenhang öfter beobachtet werden könnte.“ Im Gegensatz zu dieser Meinung, schreibt A. Kocher den Infektionskrankheiten in der Anamnese seiner an Basedow leidenden Patienten keine grosse Bedeutung zu.

Wenden wir uns jetzt den Befunden zu, nach denen man über die Bedeutung der Infektion oder Intoxikation in der Aetiologie der Entzündung der Thyreoidea urteilen kann.



Es sind Versuche mit der Einführung sowohl von Bakterienkulturen als auch deren Toxinen in den allgemeinen Blutkreislauf und in die Gefässe der Drüse bei Tieren ausgeführt worden. Bei der Einverleibung von Kulturen verschiedener Bakterien und deren Toxinen in den allgemeinen Blutkreislauf fanden Roger und Garnier verhältnismässig unbedeutende Veränderungen in der Schilddrüse. Bei der Streptokokkeninfektion beobachteten die genannten Autoren den Schwund des Kolloids und Degeneration der Epithelzellen. Stärkere Veränderungen konstatiert man bei Meerschweinchen bei der Einführung von Toxinen. Crispino fand bei Kaninchen und Hunden, die Pneumokokken, Streptokokken, Typhusbazillen, Diphtheriestäbchen, Influenza- und Tuberkelbazillen injiziert erhielten, Veränderungen der Schilddrüse verschiedenen Grades: Gefässveränderungen, Bildung von Kolloid, trübe Schwellung und Nekrose der Epithelzellen.

Bei direkter Einverleibung von Bakterienkulturen, ihrer Toxine und von chemischen Giftsubstanzen ins Gewebe und in die Gefässe der Drüse verschiedener Tiere (Kaninchen, Hunde, Affen) beobachteten Roger und Garnier sowie auch de Quervain verschiedenartige Veränderungen in der Drüse.

Indem de Quervain seine eigenen Resultate und diejenigen anderer Forscher mit den pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Menschen verglich, kam er zu dem Schluss, dass die Schilddrüse auf verschiedene Erregungen gleichartig reagiert. Ueberall beobachtet man den Schwund des Kolloids aus den Bläschen, Desquamation und Degeneration der Epithelzellen, Neubildung letzterer. Gleichzeitig damit konnte de Quervain das interessante Faktum konstatieren, dass es nämlich in einigen Fällen gelingt, Hunden und Affen eine bedeutende Menge sowohl frischer Kulturen als auch der Filtrate von verschiedenen, eitererregenden Mikroorganismen in die Art. thyreoid. sup. einzuführen, ohne irgendwelche Veränderungen in der Drüse hervorzurufen. Von Interesse sind ferner die Versuche von de Quervain, in denen er durch Erzeugung einer scharf ausgesprochenen venösen Stauung in der Drüse histologische Veränderungen hervorrufen konnte, die denen bei der Anwendung toxischer Substanzen identisch waren.

Somit sprechen die Beobachtungen sowohl an Kranken als auch die experimentellen dafür, dass die Schilddrüse auf Infektion sowie auch auf Intoxikation mit bakteriellen Giften reagiert.

Wir gehen jetzt auf meine eigenen Beobachtungen über. In sämtlichen Fällen entwickelten sich Symptome des Basedowismus, die man in bedeutendem Masse auf die Schilddrüse zurückführen kann und die nach überstandener Infektionskrankheit auftraten. In einigen Fällen beobachtete man Vergrösserung der Schilddrüse, in anderen wieder war dieselbe unbedeutend, so dass man von einer Vergrösserung nicht mit Sicherheit sprechen konnte. In einer Reihe von Fällen war die Thyreoidea



vor der Erkrankung vollkommen gesund; thyreotoxische Symptome *konnten* bei derartigen Kranken nicht konstatiert werden. Ueber den vorhergehenden Gesundheitszustand der Kranken urteile ich sowohl auf Grund der Untersuchung vor und längere Zeit nach der Infektionskrankheit — einige Patienten stehen noch bis zum heutigen Tage unter meiner Beobachtung — sowie auch auf Grund der genauen Anamnese. In anderen Fällen bestand bei den Kranken ein einfacher Kropf oder Basedow-Struma. Im Hinblick auf diese Mannigfaltigkeit bediene ich mich in der vorliegenden Arbeit der Nomenklatur von de Quervain und spreche von Thyreoiditiden und Strumitiden, und zwar nur von solchen, bei denen thyreotoxische Symptome zum Vorschein treten. Die gewöhnlichen Thyreoiditiden und Strumitiden, die viel öfter vorkommen, als man es geglaubt, fallen nicht in den Rahmen dieser Mitteilung.

1. A. F., 37 Jahre alt. Beobachtung von 1912—1913. Keine hereditäre Belastung, ist 15 Jahre verheiratet, 3 normale Geburten. In der Anamnese: Mit 20 Jahren Diphtheritis, mit 24 Jahren Typhus abdominalis, mit 32 Jahren kroupöse Lungenentzündung. Sonst hielt sie sich immer für gesund. 4 Monate vor dem ersten Besuch bei mir, im Frühling 1912, hatte sie eine Streptokokkenangina überstanden, nach welcher sie sich schlecht erholte; 2 Monate besteht Atemnot, Palpitation. Im Laufe dieser 4 Monate verlor sie 8 kg an Gewicht. Der sie behandelnde Arzt vermutete eine latente Neubildung des Magens. Bei der Untersuchung des Magensaftes, 2 Wochen vor der Konsultation mit mir, war die Allgemeinazidität 37, freie Salzsäure 0,9 pCt.; Reaktion auf Milchsäure und Blut negativ. Blutreaktion in den Fäzes ebenfalls negativ. Bei der Untersuchung der Kranken konnte folgendes vermerkt werden: Nervosität, leichte Erregbarkeit, Neigung zum Schwitzen, Abmagerung, Herzpalpitation, schlechter Schlaf. Die objektive Untersuchung ergab: Vergrösserung der Schilddrüse, Glanzaugen, Puls 112, leichtes systolisches Geräusch an der Herzspitze und der Pulmonalis, Zittern der Finger bei ausgestreckter Hand. Blut: Erythrozyten 4800000, Hb. 96 pCt., Farbenindex 1,0, Leukozyten 5600, darunter Neutrophile 41 pCt., Lymphozyten 50 pCt., Uebergangsformen 8 pCt. Harn normal. Temperatur schwankte in den letzten 2 Wochen, seitdem die Kranke dieselbe beobachtet (auf den Rat des Arztes hin), zwischen 36,7—37,3°.

Die Therapie in der Stadt bestand in folgendem: Liegen, kleine Arsendosen, Brompräparate, Eisblase aufs Herz, Milch von einer thyreoidektomierten Ziege. Im Sommer auf dem Lande bei entsprechendem Regime Thyreodektin von Parke, Davis & Co.

Ich sah die Patientin nach 6 Monaten. Sie hatte 6 kg zugenommen. Der Puls betrug 76—80; das Blut normal. Seit dem Beginn der Krankheit sind jetzt $1^1/_2$ Jahre verflossen. Von Zeit zu Zeit kommt die Kranke zu mir in die Sprechstunde. Fehlen jeglicher subjektiver und objektiver thyreotoxischer Erscheinungen. Das Gewicht bleibt Statu quo.

2. S. A., 34 Jahre alt. Wandte sich im Herbst 1912 an mich mit Klagen über Herzarhythmie und Abmagerung. Keine Heredität. Verheiratet 11 Jahre; 2 Geburten, die letzte vor 7 Jahren. Keinerlei ernste Erkrankungen durchgemacht. Lebensbedingungen sowohl in materieller als auch geistiger Beziehung immer gute gewesen. Im Frühjahr 1912 Influenza mit hoher Temperatur; sie fieberte und hustete ungefähr einen Monat. Trotz des Aufenthaltes auf dem Lande bemerkte Patientin seit dieser Zeit, d. h. seit Mitte des Sommers, dass sie sich nicht erholte, sogar abmagerte; es trat Uebererregbarkeit auf, während sie früher zurückhaltend und ruhig war. Im Laufe von 6 Monaten seit Beginn der Erkrankung verlor sie 10 kg an Gewicht. Seit



dem Sommer Tendenz zum Schwitzen, Palpitation, Haarausfall. Die Menses, die früher normal waren und 5–6 Tage anhielten, fingen an, sich zu verspäten und traten in sehr geringer Menge auf. Die objektive Untersuchung ergab Vergrösserung der Schilddrüse, Tachykardie, Puls 140, systolisches Geräusch an der Herzspitze und auf der Art. pulmonalis. Blut: Erythrozyten 4250000, Hb. 83 pCt., Leukozyten 5700, Lymphozyten 52 pCt., Neutrophile 41 pCt., Eosinophile 2 pCt., Uebergangsformen 5 pCt. Die Kranke wurde im Sanatorium untergebracht, wo sie 2 Monate blieb und $4^1/_2$ kg zugenommen hatte. Der Puls wurde 100, die Zahl der Lymphozyten verringerte sich auf 42 pCt. Die Therapie im Sanatorium bestand in Verabreichung von Arsen, Natr. bromatum, in Galvanisation der Drüse und hydrotherapeutischen Prozeduren. Von den organotherapeutischen Präparaten erhielt Patientin das Antithyreoidinserum der Medizinischen Gesellschaft in Charkow. Nach 2 Monaten verliess sie das Sanatorium und begab sich in die Provinz, wo die Behandlung nach dem vorgeschriebenen Plan weiter fortgesetzt wurde. Im Frühjahr 1913 zeigte sie sich wieder; sie hatte noch 3 kg zugenommen (somit im ganzen $7^1/_2$ kg). Puls 84, Nervosität geringer ausgesprochen; fühlt sich beinahe so wie vor der Krankheit; Haare fallen nicht mehr aus. Das Blut wurde nicht untersucht. Im Herbst 1913 erhielt ich von der Kranken einen Brief, in dem sie mir schreibt, dass sie sich absolut gesund fühlt und schon 3 Monate sich nicht behandeln lässt.

3. T. B., 28 Jahre alt. Stand schon früher in meiner Behandlung infolge von Kolitis. Die Schilddrüse, das Blut, Herz wurden als normal befunden. Heredität: Vater Potator, Neurastheniker, Schwester fettleibig. Ernste Erkrankungen fehlen in der Anamnese. Ende 1912 leichte Angina, die 4–5 Tage dauerte. Nach $1^1/_2$ Monaten kam die Kranke wieder zu mir mit Klagen über Herzklopfen, Neigung zum Schwitzen, Schwäche in den Beinen, Schmerzen beim Schlucken. Ich fand die Patientin ziemlich stark abgemagert; die Thyreoidea war vergrössert, blitzende Augen, nervöse Uebererregbarkeit; Puls 102. Blut: Erythrozyten 3840000, Hb. 74 pCt., Farbenindex 0,99, Leukozyten 5100, darunter 45 pCt. Lymphozyten. Der Laryngologe, Prof. Swerjewsky, dem die Kranke vorgestellt wurde, teilte die Diagnose der akuten Thyreoiditis mit thyreotoxischen Erscheinungen. Im weiteren Verlauf der Krankheit zeitweiliges Ausbleiben und Verminderung der Menses. Die Kranke liess sich in Moskau im Laufe von 4 Monaten unter anderem mit der Milch einer thyreoidektomierten Ziege behandeln, verbrachte den Sommer auf dem Lande, und im Herbst 1913 war sie, als ich sie sah, vollständig gesund. Keinerlei Zeichen von Basedowismus.

4. A. R., 42 Jahre alt. Heredität: Vater Potator, starb an Myokarditis im 48. Lebensjahre. 4 Geburten, letzte vor 13 Jahren. Bis 1910 war die Patientin in meiner Behandlung infolge chronischer Kolitis und Appendizitis. Im übrigen gesunder Organismus. Im Oktober 1910, auf meinen Rat hin, Operation: Entfernung des Appendix. Im Dezember 1910 leichte Angina; nach Verlauf von 2 Monaten schwerer Morbus Basedowi, der immer progressierte. Die Kranke, vordem volle Person, magerte derartig ab, dass sie das Aussehen einer Kachektischen hatte; sie hatte bis 25 kg an Gewicht verloren. Grosse Schilddrüse, starker Exophthalmus, Symptome von Gräfe, Stellwag, Möbius. Herz hauptsächlich nach links vergrössert. Puls bis 190. Ueberall systolisches Geräusch. Oedem der unteren Extremitäten, Atemnot, Nervosität, Zittern der Hände, Schlaflosigkeit, Neigung zum Schwitzen, Ausbleiben der Menstruation. Der Zustand der Kranken war ein sehr schwerer, sie liess sich in Moskau gründlich behandeln, so wie auch im Auslande, in Beatenberg am Tunschen See. Die Therapie bestand in Elektrisation der Drüse, in Verabreichung von Thyreodektin, Antithyreoidin, Thymin, Arsen, Ferrum, Natr. phosphor., in Hydrotherapie. Gegen Ende des zweiten Jahres der Behandlung genas Patientin endlich 1913 hält sie sich für gesund. Sie erreichte auch in der Tat ihr Anfangsgewicht, d. h. nahm wieder ihre 25 kg zu, die Schilddrüse erscheint nur unbedeutend vergrössert. Herztätigkeit normal, Puls 72—76.



Aussehen der Augen normal. Patientin geht viel herum, gibt Stunden ohne müde zu werden. Nervensystem normal.

5. A. A., 24 Jahre alt, aus gesunder Familie stammend, konsultierte mich öfters ein Jahr vor der letzten Krankheit infolge von allgemeiner Anämie. Im Herbst 1911 schwerer Typhus abdominalis mit doppelseitiger Lungenentzündung. In der Rekonvaleszenzzeit bemerkte ich zum erstenmal Vergrösserung der Thyreoidea und Tachykardie. Vor meinen Augen entwickelte sich die Basedowsche Krankheit und schon 2 Monate nach überstandenem Typhus war sie ganz typisch ausgesprochen: grosser Kropf, Tachykardie, Exophthalmus mit allen klassischen Symptomen von seiten der Augen (Gräfe, Stellwag, Möbius), Nervosität, Schlaflosigkeit, Zittern der Hände und Füsse. Trotz der Behandlung progressierte die Krankheit; von einer Operation wollte Patientin nichts wissen. Unter meiner Leitung blieb die Kranke noch zwei Monate, während welcher Zeit die Menstruation nur einmal auftrat; darauf ging sie mit ihrem Mann, der amtlich versetzt wurde, in die Provinz, und bald darauf starb sie. Während des ganzen Verlaufes der Krankheit konnten die Menses nur einmal vermerkt werden.

6. Knabe M. A., 11 Jahre alt. Mutter stark nervös. Im Herbst 1912 schwerer Abdominaltyphus; im Verlauf desselben trat zweimal Kollaps ein. Während des Typhus entwickelte sich eine Myokarditis; wenn deren Symptome (Arhythmie, Atemnot) sich verringern, tritt beim Knaben Tachykardie auf. Thyreoidea vergrössert; die Vergrösserung der Drüse bestand noch vor dem Typhus, die Tachykardie fehlte jedoch. Im Laufe von 3—4 Monaten bessert sich der Zustand des Knaben, der der Sohn eines Arztes ist.

7. S. W., 37 Jahre alt; aus gesunder Familie stammend. In der Anamnese keinerlei ernste Erkrankungen. 16 Jahre verheiratet; 4 normale Geburten. Patientin wandte sich Anfang des Winters 1911 an mich. Im Herbst 1910 Influenza mit hoher Temperatur, die jedoch nach dem Abklingen der Krankheit nicht ganz abfiel, sondern zwischen 37,2—37,5 ° schwankte. Sie liess sich gegen „Malaria larvata" mit Chinininjektionen und Arsen behandeln; Patientin fühlte sich immer schlechter und schlechter. Bei der ersten Bekanntschaft mit der Patientin fiel mir ihr unruhiger Zustand ins Auge; sie konnte sich nur für kurze Zeit hinlegen, ferner Exophthalmus, Glanzaugen. Klagt über leichtes Schwitzen, Herzklopfen, Allgemeinschwäche. Die objektive Untersuchung ergab: Schlaffheit der Muskeln, blasse Schleimhäute, vergrösserte Schilddrüse, Puls 126, schwaches systolisches Geräusch an der Herzspitze und auf der Art. pulmonalis. Harn normal. Blut (zwei Tage nach dem Besuch der Kranken): Erythrozyten 3820000, Hb. 72 pCt., Leukozyten 6400, Neutrophile 46 pCt., Lymphozyten 47 pCt., Uebergangsformen 5 pCt., Eosinophile 1 pCt. Bald darauf verliess Patientin Moskau, um an die Riviera zu gehen. Ein Pariser Professor bestätigte die Diagnose Basedowsche Krankheit. An der Riviera blieb Patientin 4 Monate, darauf auf dem Lande in Russland 5 Monate. An der Riviera lag die Kranke volle 3 Monate und erholte sich sehr langsam. Ausser Bromnatrium und Natr. phosphr. erhielt Patientin in Frankreich von den organotherapeutischen Mitteln Thyreodektin von Parke, Davis & Co., nicht gleichzeitig mit Natr. phosphor. Bei meinem zweiten Besuch bei der Patientin, ungefähr nach acht Monaten, als ich sie vor der Auslandsreise sah, fand ich sie ruhiger, sie ging frei; konnte aber Gesellschaften und Vergnügungen (Konzerte, Theater) nicht besuchen. Sie ermüdeten und erregten sie zu sehr; der Puls wurde beschleunigter. Die Untersuchung ergab etwas vergrösserte Schilddrüse, Puls 84—88, wechselnd nach dem Gehen. Der Zustand besserte sich progressiv; von Zeit zu Zeit nahm Patientin, wenn sie Herzklopfen bemerkte, aus eigener Initiative Thyreodektin und fühlte sich danach immer besser. Die Besserung schritt weiter fort und schon Ende 1911 und Anfang 1912 konnte die Kranke Theater besuchen, ohne zu ermüden. Ich hatte die Gelegenheit, sie von Zeit zu Zeit zu sehen; die Thyreoidea blieb etwas



vergrössert, der Puls sank niemals unter 80; die Zusammensetzung des Blutes wurde normal. Im Herbst 1912 Influenza, die von neuem von leichter Tachykardie bis 96 Pulsschläge in der Minute gefolgt war; Neigung zum Schwitzen, Lymphozytose 37 pCt. Nach 6 Wochen kehrte der Gesundheitszustand zur Norm zurück, und seit der Zeit fühlt sich Patientin gesund. Ich sah sie vor kurzem. Ihr Status entspricht demjenigen vom Jahre 1912, wo sie gesund war. Lymphozytose fehlt, Temperatur unter 37°, Puls 84.

8. W. S., 40 Jahre alt, steht in meiner Beobachtung bereits 5 Jahre. Heredität: Vater Neurastheniker, starb mit 64 Jahren an Lungenentzündung, Schwester nervös. Verheiratet 12 Jahre; Geburten vor 10, 7 und 4 Jahren. Wandte sich an mich mit Klagen über Nervosität, verschiedene Parästhesien, Herzklopfen. Unruhiger Charakter, schlechter Schlaf. Leber palpabel, sowie auch die rechte Niere (Enteroptosis). Schilddrüse leicht vergrössert. Am Herzen schwaches systolisches Geräusch, Puls 96 bis 108, wechselt leicht bei Bewegungen. Blut: 4900000 Erythrozyten, Hb. 83 pCt., Leukozyten 7200, Lymphozyten 27 pCt. Unter dem Einfluss der gegen die Neurasthenie gerichteten Behandlung erholte sich die Kranke gut; der Puls wurde 87—88, konstant. Im Juni 1911 Streptokokkenangina; bald darauf bedeutende Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, Abmagerung, Neigung zum Schwitzen, Tachykardie. Von Seiten des Blutes bei beinahe unverändertem Zustand der roten Blutkörperchen, Veränderung der leukozytären Formel: 35 pCt. Lymphozyten, 10 pCt. Uebergangsformen, 53 pCt. Neutrophile, 1,5 pCt. Eosinophile, 0,5 pCt. Basophile. Unter dem Einfluss der Behandlung (keinerlei Antithyreoidinpräparate), langsame Besserung im Laufe von 4 Monaten.

9. W. G., 53 Jahre alt, steht in meiner Behandlung 2 Jahre; zuerst konsultierte mich Patientin infolge von Kopfschmerzen. Schon damals bestand ein grosser höckriger Kropf, der den Aussagen der Kranken zufolge, schon 30 Jahre vorhanden war. Herz etwas nach rechts vergrössert (cor pneumicum), schwaches systolisches Geräusch auf der Aorta, Puls 84, Druck nach Riva-Rocci 130 mm Hg; beim Steigen leichte Atemnot und Herzklopfen. Menses bleiben schon 4 Jahre aus, Klimax normal und leicht. Die übrigen Organe normal. Im Leben hatte Patientin viel Unannehmlichkeiten. Ordination: regelmässiges Leben, leichte Hydrotherapie, Arsen mit Camphora monobromata. Die Kopfschmerzen schwanden. Nach einem Jahr kam Patientin aus der Provinz, wo sie lebt, und klagte über Abmagerung, starkes Herzklopfen, Neigung zum Schwitzen, Haarausfall, Durstgefühl. Alle diese Symptome sollten sich akut entwickelt haben nach überstandener Influenza. Der Kropf ohne sichtbare Veränderungen. Herz vergrössert um 3 cm nach rechts und 2 cm nach links. Puls 126. Ueber allen Ostien systolisches Geräusch. Haut auf den Händen sklerodermiert. Im Blut Lymphozytose (44 pCt.). Im Hinblick auf die akute Entwicklung der Krankheit gab ich Patientin den Rat, sich in ein Sanatorium zu begeben. Dies tat sie nicht, sondern kehrte nach Hause zurück; vor ihrer Abreise suchte sie noch zwei Aerzte auf, von denen der eine ihr Thyreoidin, der andere Antithyreoidin verordnete. Patientin, die selbst medizinische Bücher las, fand in diesen Ordinationen einen Widerspruch und sah von jeglicher Behandlung ab. Der Zustand verschlimmerte sich progressiv und nach $1^1/_2$ Monaten, Ende November 1913, kam sie wieder zu mir und zwar in einem sehr schweren Zustande. Zu den übrigen Symptomen kam noch eine bedeutende Störung der Kompensation der Herzfunktion hinzu. Die Kranke befindet sich gegenwärtig im Sanatorium; ihr Zustand hat sich etwas gebessert, jedoch ist er noch recht schwer[1]).

Beim Vergleich der obengeschilderten Fälle untereinander muss in erster Linie die Tatsache hervorgehoben werden, dass sie alle, mit Ausnahme von Fall 6, sich auf Personen weiblichen Geschlechts beziehen.

1) Vor einem Monat hat die Kranke das Sanatorium in ziemlich gutem Zustande verlassen.



Fall 6 (M. A.) betrifft einen Knaben von 11 Jahren. Die Krankheitsgeschichte desselben ist gleichzeitig mit anderen angeführt, obwohl sie nicht ganz einwandsfrei ist. Und in der Tat, bei dem Knaben hatte sich im Verlaufe des Abdominaltyphus Myokarditis entwickelt und wenn die Erscheinungen derselben augenscheinlich zur Zeit der nicht scharf ausgesprochenen Symptome des Basedowismus beinahe abgeklungen waren, so kann nichtsdestoweniger ihre Beteiligung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es ist nicht möglich, eine scharfe Grenze zwischen diesen beiden Faktoren durchzuführen, weshalb auch die ganze Beobachtung an Wert sicher verliert.

Als ätiologisches Moment der Basedowsymptome kann 2mal Angina (Fall 1 und 3), 2mal Typhus abdominalis (Fall 5 und 6) und 5mal Influenza (die übrigen Fälle) genannt werden.

In den ersten 5 Fällen war die Schilddrüse vollkommen gesund, im 6. Falle (Knabe) war sie schon vor der Krankheit etwas vergrössert, jedoch ohne jegliche Erscheinungen; im 7. Fall wahrscheinlich, im 8. bestanden aber ganz sicher schon früher Basedowsymptome, die unter dem Einfluss der Infektion sich verstärkten. Im 9. Falle haben wir vor uns einen Kropf, welcher akute Symptome der Basedowschen Krankheit hervorrief, und zwar unter dem Einfluss der überstandenen Influenza (Struma basedowificata).

Der Verlauf sämtlicher Fälle, mit Ausnahme von Fall 5 und 9, war ein verhältnismässig leichter. Sogar Fall 7 und 8, wo die Basedowsymptome schon vor der Infektion bestanden, können nicht zu den schweren gerechnet werden. Verhältnismässig schnell kam es zur Genesung; freilich verschärften sich die Symptome des Morbus Basedowii hin und wieder und doch klangen sie nach einiger Zeit ab und die Patienten kehrten wieder in den Zustand ihres gewöhnlichen Gleichgewichts zurück. Fall 5 und 9 nehmen eine ganz isolierte Stellung ein. Bei der Patientin A. A. (Fall 5) entwickelt sich akut die Basedowsche Krankheit unter dem Einfluss des Abdominaltyphus, an dem Patientin auch zugrunde geht. Die Patientin W. G. (Fall 9), 30 Jahre alt, hatte einen Kropf ohne thyreotoxische Erscheinungen. Ein Jahr vor der letzten Erkrankung hatte sie sich an mich gewandt und ich konnte trotz sorgfältiger Untersuchung kein einziges Symptom der Thyreotoxie, mit Ausnahme des etwas beschleunigten Pulses (84) konstatieren. Unter dem Einfluss der $1^1/_2$monatigen Behandlung mit leichten hydropathischen Prozeduren, mit Arsen und Camphora monobromata, schwanden die Kopfschmerzen, das einzige Symptom, worüber sich Patientin beklagte. Die Reaktion des Organismus auf die überstandene Influenza war jedoch eine schroffe. Neben den gewöhnlichen Symptomen des Basedowismus entwickelten sich rasch Insuffizienz der Herztätigkeit und trophische Veränderungen (Haarausfall, Sklerodermie) und die Krankheit nimmt einen schweren Verlauf.



In sämtlichen angeführten Fällen besteht ein Zusammenhang zwischen den Basedowsymptomen und den Infektionen. Wie soll man nun diesen Zusammenhang auffassen? Welche Rolle kommt den Bakterien zu in der Aetiologie akuter Thyreoiditiden?

In dieser Beziehung kann man sich nur vermutungsweise aussprechen, da bis jetzt Untersuchungen intra vitam auf Bakterien in den Schilddrüsen bei verschiedenen Infektionen nur in geringer Zahl ausgeführt worden sind. Reinhold-Ströbe fanden in ihren Fällen von Influenza Streptokokken in der Thyreoidea; Breuer bei der Autopsie seiner akut an der Basedowschen Krankheit erkrankten und nach 7 Monaten gestorbenen Patientin einen kleinen Abszess in der Schilddrüse, mit dickem Eiter ausgefüllt, in welchem Staphylococcus albus entdeckt wurde. Dieser Abszess gab sich bei Lebzeiten durch nichts kund. Crisafi fand bei Sektionen von an verschiedenen Infektionskrankheiten verstorbenen Kindern in der Drüse Strepto- und Diplokokken. Bei Kindern, die an Diphtheritis gestorben waren, wurden Diphtheriebazillen kein einziges Mal entdeckt.

Neben diesen Untersuchungen gibt es noch andere Fälle (de Quervain, Haegler u. a.), wo trotz sorgfältiger bakteriologischer Untersuchung die Resultate derselben doch negativ ausfielen. de Quervain spricht die Vermutung aus, dass es sich in diesen Fällen um Mikroorganismen handeln könnte, die wir bislang überhaupt nicht zu kultivieren verstehen, oder dass die Entzündung der Schilddrüse ein Resultat der Wirkung von Toxinen ist. Durch die angeführten Experimente verschiedener Autoren wird die Identität der Veränderungen der Thyreoidea sowohl bei der Einverleibung in dieselbe von Mikroorganismen, als auch von verschiedenen Toxinen festgestellt. Von Interesse ist ferner der Umstand, dass in einigen Fällen die Schilddrüse bei einem dem Menschen so nahestehenden Tiere, wie es der Affe ist, weder auf die Einführung von Mikroorganismen, noch deren Toxine reagierte (de Quervain). Damit kann auch die Tatsache erklärt werden, dass es sich absolut gleich bleibt, welche Hypothese man bei ein und denselben Erkrankungen akzeptiert: diejenige der unmittelbaren Wirkung der Bakterien auf die Drüse, oder aber diejenige des Einflusses ihrer Toxine. Die Drüsen verschiedener Menschen reagieren eben verschieden auf die Noxe. In einigen Fällen bleibt jegliche Reaktion aus, in anderen entwickelt sich einfache Schwellung der Drüse, die Thyreoiditis oder Strumitis simplex bei Fehlen thyreotoxischer Symptome — so konnte z. B. Garnier unter 20 Scharlachfällen in 11 eine Vergrösserung der Thyreoidea um 1 bis 2 cm konstatieren —, in einigen Fällen endlich ist eine scharf ausgesprochene Thyreotoxikose vorhanden.

Wenn wir die Möglichkeit der funktionellen Reaktion von seiten der Schilddrüse auf die Infektion zulassen, so taucht unwillkürlich die Frage auf, ob es neben der Hyper- und Dysthyreose — darauf kommen wir noch unten zurück — auch Fälle mit Symptomen der Hypothyreose



gibt. Besteht einmal die Funktion der Drüse, so kann sie in der Richtung des Plus und Minus wechseln.

Ich persönlich habe keinen einzigen derartigen Fall beobachten können, in der Literatur sind aber solche beschrieben worden.

Hierher gehört die Beobachtung von Ewald und Köhler. Bei einem 25 jährigen Mädchen entwickelte sich ein typisches Myxödem unmittelbar nachdem eine aktinomykotische Geschwulst die Schilddrüse frontal gekreuzt hatte, und schwand nach Entfernung der Neubildung. Ewald spricht sich dahin aus, dass, solange die Geschwulst der Drüse bestanden hatte, ihre gesunde Partie nicht funktionierte. Nach Entfernung der Noxe — der Geschwulst — wurde die Funktion des übrigen Teiles der Drüse wieder hergestellt.

Interessant ist der Fall von Remlinger, wo sich unmittelbar nach überstandenem Typhus akutes Myxödem entwickelt hatte. Der Kranke genas unter dem Einfluss einer vierwöchigen Behandlung im Hospital mit Präparaten der Schilddrüse. Nach Verlauf dieser 4 Wochen verliess Patient das Lazarett und entzog sich der weiteren Beobachtung.

Bayon hält es für möglich, dass in einigen Fällen die sich selbständig oder sekundär entwickelnde Thyreoiditis im Zusammenhange mit akuten Infektionskrankheiten zu sporadischem Kretinismus führen kann.

Die angeführten Fälle sind beweisend im Sinne der Möglichkeit der Erkrankung der Thyreoidea mit Depression ihrer Funktion unter dem Einfluss von Infektionen. Combe und Rie sprechen ihre Vermutung über die Bedeutung verschiedener Infektionen während der Gravidität in bezug auf das Zustandekommen des Myxödems im frühen Kindesalter aus. Möglicherweise üben die hier im Blut zirkulierenden Toxine irgendeinen Einfluss aus, andererseits ist es aber nicht ausgeschlossen, dass die Mikroorganismen als solche in die Drüse des Embryo, dank der Durchgängigkeit der Plazenta, selbst eindringen.

Was nun den Zusammenhang des Morbus Basedowii mit den akuten Thyreoiditiden anbelangt, so ist die Deutung desselben eine etwas schwierigere. de Quervain ist der Meinung, dass die einfache Thyreoiditis ein Bindeglied zwischen den akuten Infektionskrankheiten und dem Basedow darstellt. Histologisch steht der Basedowkropf der experimentellen parenchymatösen Thyreoiditis sehr nahe. Bei der experimentellen parenchymatösen Thyreoiditis beobachtet man Wucherung und Desquamation des Epithels, Bildung von flüssigem Kolloid und dessen raschen Schwund. Bei der Basedowschilddrüse findet man dieselben Veränderungen, mit dem Unterschiede jedoch, dass die Drüsenbläschen sich durch Unregelmässigkeit und durch Bildung atypischer Auswüchse auszeichnen. de Quervain erklärt den Unterschied damit, dass bei akuten toxischen Thyreoiditiden sich das Leiden rasch entwickelt und das atypische Wachstum der Epithelzellen noch nicht Zeit hat sich zu entwickeln. Eine derartige atypische Formveränderung der Bläschen beob-



achtet man ebenfalls bei chronischen Erregungszuständen der Schilddrüse, hervorgerufen durch das Tuberkulosevirus oder durch den Alkohol. de Quervain meint, dass die durch den entzündlichen Prozess bedingte Wucherung des Epithels und die Veränderungen in der Bildung der kolloiden Substanz aus uns unbekannten Gründen zu chronischen werden, dank welchem Umstande in der Drüse ein Prozess vor sich geht, der histologisch zwischen Entzündung und Neubildung steht. Gleichzeitig damit verändert sich die Funktion der Drüse quantitativ und qualitativ.

Die letzte Vermutung ist zweifellos die richtige. Es ist nicht möglich, nur über Hyperthyreoidismus bei der Basedowschen Krankheit zu sprechen, wie es einige Autoren tun. Wie schon aus der alten klassischen Definition des Begriffs der Entzündung — Tumor, Rubor, Calor, Dolor, Functio laesa — hervorgeht, ist die Veränderung der Funktion eines entzündeten Organs eine der wichtigsten Manifestationen des entzündlichen Leidens. Es ist leicht, sich die Depression der Funktion eines erkrankten Organs vorzustellen — hierher gehören Fälle von Myxödem und sporadischem Kretinismus bei akuten Thoreoiditiden, und schwerlich — Verstärkung der normalen Funktion eines entzündeten Organs. Hier könnte man schon eher von einer veränderten Funktion sprechen, von einem Dysthyreoidismus, nicht aber von Hyperthyreoidismus. In der Erklärung der Symptome der Basedowschen Krankheit selbst scheint überhaupt die Hypothese der veränderten Funktion der Schilddrüse mehr begründet zu sein als diejenige der einfachen Verstärkung dieser Funktion. Uebrigens ist eine Hyperfunktion der Thyreoidea auch nicht so ganz von der Hand zu weisen. Dafür spricht z. B. der Fall von v. Notthaft. Sein Kranker hatte zwecks Abmagerung im Laufe von 5 Wochen 1000 Tabletten Thyreoidin der Firma Burroughs, Wellcome & Co. eingenommen. Er magerte ab, aber gleichzeitig damit entwickelten sich bei ihm Symptome von akutem Basedow, die allmählich nachliessen.

Im Gegensatz zu diesem Fall haben wir Beobachtungen von Klose, Lampé und Liesegang, die unzweideutig für einen Dysthyreoidismus sprechen. Diese Autoren erzeugten bei Hunden (Foxterrier) den Basedowsymptomenkomplex mit Hilfe intravenöser Injektionen des Presssaftes aus Basedowdrüsen und nicht desjenigen aus gesunden Schilddrüsen und gewöhnlichen Strumen. Diesen Befunden können diejenigen von Hosemann und Walter angereiht werden. Bei thyreoidektomierten Tieren verlaufen die Prozesse der De- und Regeneration der Nerven bedeutend langsamer als in der Norm. Die Transplantation von Stückchen einer Basedowdrüse auf Versuchskaninchen übt keinen Einfluss auf den Charakter des pathologischen Prozesses in den Nerven aus, während bei der Zufuhr normaler Schafdrüse der Verlauf des Krankheitsprozesses einen normalen Charakter annimmt.

Für die Beteiligung der Dysthyreose sprechen auch klinische Beobachtungen, bei denen wir Erscheinungen von Hyperthyreose und Dys-



thyreose gleichzeitig finden. In diesem Sinne kann auch unser Fall 9 erklärt werden, wo nach der überstandenen Influenza sich gleichzeitig Basedowsymptome mit schwerer Herzinsuffizienz und Sklerodermie entwickelt hatten. Zugunsten einer derartigen Auffassung sprechen auch diejenigen Fälle, wo gleichzeitig Veränderungen des autonomen und des sympathischen Nervensystems in ein und demselben Falle beobachtet werden, d. h. im Sinne der Verstärkung oder Verringerung des Einflusses (Bauer, Balint), was mit einem einfachen Hypo- und Hyperthyreoidismus nicht in Einklang gebracht werden kann. Letzterenfalls müsste irgendein System der Nerven Ueberhand gewinnen.

Wahrscheinlich kommen Fälle von Dysthyreose am häufigsten vor, aber es können auch Fälle von Hyperthyreose bestehen, wie es der Fall von v. Notthaft lehrt. Bei der Richtigkeit einer derartigen klinischen Vermutung kann auch dementsprechend die pathologisch-anatomische Hypothese von Roger und Garnier ebenfalls richtig sein. Diese Autoren meinen nämlich, dass die leichteren pathologisch-anatomischen Veränderungen der Drüse der Hyperthyreose, die schweren der Dysthyreose und die schwersten, mit vollständigem Schwund des Kolloids in der Substanz der Drüse, der Athyreose entsprechen.

Es erübrigt noch eine Frage zu beantworten. Können sämtliche von uns beobachteten Symptome der Erkrankung der Thyreoidea allein zugeschrieben werden, oder liegen hier noch Veränderungen anderer Drüsen mit innerer Sekretion vor. Seit langem ist die Hyperplasie der Thymusdrüse bei der Basedowschen Krankheit festgestellt; im Zusammenhang damit beobachtet man nicht selten Lymphozytose, vielleicht auch andere Symptome dieser Krankheit. Hart schreibt der Rolle der Glandula thymus eine derartig grosse Bedeutung zu, dass er das ganze Syndrom mit den Veränderungen desselben in Zusammenhang bringt und statt von einem thyreotoxischen Herzen, von einem thymatischen spricht.

Indem wir die Bedeutung der Thymusdrüse nicht überschätzen wollen, möchten wir doch hervorheben, dass nach deren Entfernung im Zustande der Basedowkranken eine bedeutende Besserung eintritt, zumal was das Herz und den Blutbefund anbetrifft.

Nicht selten finden sich atrophische Prozesse in den Ovarien der an Basedow leidenden Frauen, ferner Veränderungen der Funktion des Pankreas.

Wir möchten an dieser Stelle nicht eine genaue Analyse aller erwähnten Veränderungen eingehen, sondern heben nur in bezug auf unsere Fälle folgendes hervor: Lymphozytose in Fall 1, 2, 3, 7 und 8 (in den übrigen Fällen blieb leider die Blutuntersuchung aus) und Veränderungen der Menses in Fall 2, 3, 4 und 5. Augenscheinlich hatten wir es in der Mehrzahl unserer Fälle mit dem schädlichen Einfluss der Infektionen nicht nur auf die Schilddrüse allein zu tun, sondern auf eine Reihe von Drüsen mit innerer Sekretion — Affection pluriglandulaire nach der Nomenklatur französischer Autoren.





Indem ich hier die Bedeutung der Infektionen als ätiologisches Moment in der Entwicklung des Basedowsyndroms hervorhebe, stelle ich dieselben anderen Momenten nicht gegenüber, sondern ich schildere nur die mir begegneten Fälle. Mit den übrigen Autoren schreibe ich auch eine hervorragende Bedeutung dem Nervensystem und dem im Leben so oft vorkommenden psychischen Trauma zu. Im Speziellen konnte ich viele Fälle der Basedowschen Krankheit im Zusammenhange mit der Revolutionsbewegung in Russland beobachten. Demgegenüber hatte ich niemals Gelegenheit gehabt, die von Curschmann beschriebenen Fälle von intermittierendem Auftreten der Basedowsymptome bei Tabes dorsalis und beim Asthma bronchiale zu sehen. Curschmann beobachtete gleichzeitig mit den Crises gastriques und asthmatischen Anfällen das Auftreten des Basedowschen Symptomenkomplexes, der allmählich zum Schwinden kam. In diesen Fällen kann man von Schilddrüsenkrisen sprechen, die als Folgeerscheinungen der periodischen Veränderung der Herzinnervation aufzufassen sind (Bauer).

Zusammenfassung.

1. Im Verlauf verschiedener Infektionskrankheiten kommen als Komplikation akute entzündliche Erkrankungen gesunder, kropfig veränderter und Basedowdrüsen vor.

2. Die entzündlichen Veränderungen können sowohl durch rein lokale, als auch durch thyreotoxische Erscheinungen hervorgerufen werden, die das Basedowsyndrom charakterisieren.

3. In derartigen Fällen haben wir die Berechtigung, nicht von Hyperthyreoidismus, sondern von Dysthyreose zu sprechen.

4. Die toxischen Momente üben augenscheinlich einen Einfluss aus nicht nur auf die Schilddrüse allein, sondern auch auf andere Drüsen mit innerer Sekretion, so dass man in derartigen Fällen eine „Affection pluriglandulare“ der französischen Autoren annehmen kann.

Literaturverzeichnis.

Die Literaturangaben sind nur in dem Masse gemacht, wie die Literatur benutzt war. Für eingehende Angaben wende man sich an die Werke und Arbeiten von v. Eiselsberg, Ewald, Kocher, Klose, Möbius, de Quervain.

1) Abrachanoff, Ueber akute Entzündungen der Thyreoidea. (Russisch.) Chirurgie. 1903. — 2) Apelt, Ein Fall von Basedowscher Krankheit im Anschluss an nichteitrige Thyreoiditis acuta. Münchener med. Wochenschr. 1908. — 3) Balint, A Basedow kor . . . Zitiert nach Bauer. — 4) Bauer, Fortschritte in der Klinik der Schilddrüsenerkrankungen. Beihefte zur Med. Klinik. 1913. — 5) Bayon, Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Kretinismus. Verhandl. d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg. 1903. — 6) Derselbe, Ueber Thyreoiditis simplex und ihre Folgen. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1904. Bd. 15. — 7) Derselbe, Eziologia, Diagnosi, Therapia di Cretinismo. Turin 1904. — 8) Bauchet, De la thyreoidite (goitre aigu) et du goitre enflammé (goitre chronique enflammé). Gaz. hebd. de méd. et de chir. Paris 1857. T. IV. — 9) Bech, Deux cas de la thyreoidite aiguë



rhumatismale. Progrès méd. 1912. — 10) Bischoff, Darstellung der Heilmethode in der medizinischen Klinik für Wundärzte. Prag 1825. Zitiert nach de Quervain. — 11) Breuer, Beitrag zur Aetiologie der Basedowschen Krankheit und des Thyreoidismus. Wiener klin. Wochenschr. 1900. — 12) Carron, De l'inflammation de bronchocèle. Journ. de méd. de Sédillot. 1814. — 13) Combe, Glande à sécrétion interne et leur emploi thérapeutique Rev. méd. de la Suisse rom. 1895. — 14) Conradi, Commentatio de cynanche thyreoidea et struma inflammatoria. Göttingen 1824. — 15) Crisafi, Studii di istologia e di batteriologia sulla tiroide in alcune malattie dei bambini. Morgagni 1904. — 16) Crispino, La tiroide nella infezione e intossicazione sperimentale. Estratto giorn. dell' assoz. Napol. dei medici e naturalisti. — 17) Cruveilhier, Inflammation de la glande thyreoïde et du tissu cellulaire etc. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1849. T. I. — 18) Curschmann, zitiert nach Bauer. — 19) Ehrhardt, zitiert nach v. Eiselsberg. — 20) v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Enke. 1901. — 21) Ewald, Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. 2. Aufl. Hölder. 1909. — 22) Garnier, La glande thyreoide dans les maladies infectieuses. Thèse de Paris. 1894. — 23) Gilbet et Castaigne. Soc. de biol. 1899. Zit. nach de Quervain. — 24) Haegler, zit. nach de Quervain. — 25) Hart, Ueber Thymus persistens und apoplectif. Thymustod nebst Bemerkungen über die Beziehung der Thymushyperplasie zur Basedowschen Krankheit. Münchener med. Wochenschr. 1908. — 26) Derselbe, Thymuspersistenz und Thymushyperplasie. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. — 27) Hosemann und Walter, zit. nach Bauer. — 28) Klose, Experimentelle Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. Arch. f. klin. Chir. Bd. 95. — 29) Derselbe, Die Basedowsche Krankheit. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913. Bd. 10. — 30) Klose, Lampé und Liesegang, Die Basedowsche Krankheit. Bruns' Beitr. Bd. 76. — 31) Lebert, Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung. 1862. — 32) Milewsky, Ueber Veränderungen der Gland. thyr. et Gland. parathyr. bei Infektionskrankheiten (russisch). 1907. — 33) Möbius, Die Basedowsche Krankheit. Hölder. 1896. — 34) v. Notthaft, Ein Fall von artifiziellem akuten thyreogenen Morbus Basedowii. Zentralbl. f. inn. Med. 1898. — 35) Kocher, A., Ueber Morbus Basedowii. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1902. Bd. 9. — 36) Derselbe, Neuere Untersuchungen der Schilddrüse bei Basedow und Hyperthyreoidismus. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir. 1911. — 37) Kocher, Th., Die Pathologie der Schilddrüse. Verhandl. des 23. Kongresses für innere Med. 1906. — 38) Derselbe, Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. Archiv f. klin. Chir. 1908. — 39) Derselbe, Die funktionelle Diagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen. Ergebn. f. Chir. u. Orthop. 1911. — 40) Kraus, Fr., Die Pathologie der Schilddrüse. Verhandl. des 23. Kongresses für innere Med. 1906. — 41) de Quervain, Die akute nichteitrige Thyreoiditis. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904. 2. Suppl.-Bd. — 42) Derselbe, Ueber akute nichteitrige Thyreoiditis. Archiv f. klin. Chir. Bd. 67. — 43) Derselbe, Thyreoiditis simplex und toxische Reaktion der Schilddrüse. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905. — 44) Derselbe, Die Chirurgie des Halses. Aus Lehrbuch d. Chir. von Wullstein und Wilms. 1913. — 45) Reinhold, Zur Pathologie der Basedowschen Krankheit. Münchener med. Wochenschr. 1894. — 46) Remlinger, Arch. de méd. et de pharm. mil. 1899. Zitiert nach de Quervain. — 47) Roger et Garnier, La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. Presse méd. 1899. — 48) Swerjewsky, Ueber akute Thyreoiditis. Wochenschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenkrankh. (russisch). 1909. — 49) Sokoloff, Ueber Veränderungen der Schilddrüse bei eitrigen akuten und chronischen Krankheiten. (Russisch.) Botkins Hospital. 1895. — 50) Tavel, Ueber die Aetiologie der Strumitis. 1892. — 51) Weitenweber, Ueber die Entzündung der Schilddrüse. Med. Jahresber. d. österreich. Staates. 1845. Bd. 53.



XX.

Ueber den Einfluss unmässigen Rauchens (des Nikotins) auf die Gefässe und das Herz.

Von

J. Pawinski,

Oberprimararzt am Hospital zum heiligen Geist in Warschau.

Trotzdem das Rauchen in allen Bevölkerungsschichten, insbesondere in den höheren und mittleren, in allen Ländern eine sehr verbreitete Sitte ist, so gehen doch die Ansichten über seine Wirkung auf den menschlichen Organismus weit auseinander. Die einen betrachten es als unbedingt schädlich, die anderen sind milder in ihren Urteilen; noch andere schreiben ihm gewisse günstige Wirkungen zu, namentlich auf die geistige Tätigkeit und die Darmperistaltik. Aehnlich sind die Meinungsdivergenzen auch in der Frage über die Rolle anderer Genussmittel, wie Alkohol, Bier, Tee und Kaffee.

Es ist nicht meine Absicht, die Wirkung des Rauchens auf den menschlichen Organismus im allgemeinen darzustellen; ich will nur seine Wirkung auf die Gefässe und das Herz auseinandersetzen.

Zur Aufklärung der Aetiologie der Arteriosklerose haben wir als Grundlage für unsere statistischen Berechnungen jene Fälle ausgewählt, in welchen die genaue Untersuchung der Kranken gestattete gewisse pathogenetische Faktoren festzustellen. Ausserdem haben wir unser Beobachtungsmaterial in zwei Gruppen gruppiert: Die erste umfasst die Arteriosklerose im allgemeinen (des Gehirns, der Bauchhöhle, der Nieren usw.); die zweite die Koronarsklerose resp. die Angina pectoris. Meine Untersuchungen über die Entstehung der Arteriosklerose im allgemeinen haben ergeben, dass unmässiges Rauchen unter den ätiologischen Faktoren dieser Erkrankung die zweite Stelle einnimmt; die erste gehört der Fettleibigkeit.

Unter 3156 Fällen von Arteriosklerose im allgemeinen (bei Männern) mit bekannter Aetiologie waren 943 Raucher, d. h. 29,8 pCt.

Tabelle I. 1075 Fälle von Koronarsklerose.

Aetiologische Momente	Einfache Faktoren	pCt.	Kombinierte Faktoren	pCt.	Einfache + kombinierte Faktoren	pCt.
Rauchen	209	19,4	248	22	457	41,9
Fettleibigkeit	137	12,7	147	13,3	284	26,3
Alkohol	63	5,8	167	15,5	230	21,3
Gemütsbewegungen .	50	4,6	94	8,7	144	13.3
Syphilis	49	4,5	62	5,8	111	10,3



Tabelle II. **2081 Fälle von Arteriosklerose, die Koronarsklerose ausgeschlossen.**

Aetiologische Momente	Einfache Faktoren	pCt.	Kombinierte Faktoren	pCt.	Einfache + kombinierte Faktoren	pCt.
Fettleibigkeit	278	13,3	262	12,5	540	25,9
Rauchen.	105	5,0	380	18,3	485	23,3
Alkohol	116	5,5	370	17,8	486	23,3
Syphilis	144	6,9	138	6,4	282	13,3
Gemütsbewegungen.	52	2,4	77	3,7	129	6,1

In der Aetiologie der Koronarsklerose nimmt das Rauchen die erste Stelle ein: unter 1075 Fällen waren 457 Raucher, d. h. 41,9 pCt., bei der Sklerose anderer Gefässterritorien beträgt der Prozentsatz nur 23,3 pCt. (unter 2081 Kranken 485 Raucher). Mit anderen Worten: unter den Kranken mit Angina pectoris waren etwa die Hälfte unmässige Raucher, bei der Sklerose der übrigen Gefässe nur ein Viertel. Um die krankmachenden Faktoren genauer feststellen zu können, haben wir uns die Mühe gegeben, in unseren statistischen Forschungen die einfachen und kombinierten ätiologischen Momente auszufinden.

Diese Berechnung, welche auf obigen zwei Tabellen ganz klar zum Vorschein kommt, ergibt, dass bei der Angina pectoris das Rauchen sehr oft für sich allein die Krankheitsursache darstellt, nämlich in 19,4 pCt. und zusammen mit anderen Schädlichkeiten verzeichnet — in 41,9 pCt. Das Verhältnis der einfachen zu den kombinierten Faktoren beträgt 209 : 248. In anderen Gefässterritorien ändert sich dieses Verhältnis und beträgt 116 : 370. Dies bedeutet, dass der Tabak eine gewisse, so zu sagen spezifische Affinität zu den Kranzarterien besitzt und ähnlich den Gemütsbewegungen wirkt, welche ebenfalls in der Pathogenese der Angina pectoris eine wichtige Rolle spielen.

Eine Bestätigung der geäusserten Ansicht finden wir in der Statistik der weiblichen Sklerose. Bei der Angina pectoris fallen auf das Rauchen 7,1 pCt., bei der Sklerose der übrigen Gefässe nur 3,5 pCt.

Nach der Berechnung Bouchards über die Aetiologie der Angina pectoris sind 14 pCt. der Erkrankten Raucher. In der Statistik von Huchard nimmt unter den Ursachen der Sklerose das Rauchen die fünfte Stelle, und zwar macht sie 9,5 pCt. aus. Dunin hat unter 355 Sklerotikern 276 unmässige Raucher gefunden, d. h. 48 pCt., bei Frauen nur 8 pCt., d. h. ein wenig mehr als wir.

Da die Beobachtungen von Huchard annähernd unter denselben Bedingungen gesammelt waren, wie die von Dunin und die meinigen, d. h. in den mittleren und höheren Bevölkerungsschichten in der Grossstadtpraxis, so kann man daraus schliessen, dass das Rauchen bei uns zu Lande viel mehr verbreitet ist als in Frankreich, oder dass es auf die Einwohner unseres Landes einen schädlicheren Einfluss ausübt als auf die Franzosen.

Max Herz aus Wien berichtet, dass nach dem Urteil von Aerzten, welche ihre Praxis unter den verschiedensten Bedingungen (in Städten, Dörfern, im Gebirge, in Fabrikansiedlungen usw.) ausüben, zu schliessen, in der Aetiologie der Arteriosklerose in verschiedenen Ländern von Oesterreich-Ungarn das Rauchen in 8,9 pCt. der Fälle eine Rolle spielt, d. h. ebenfalls weniger als bei uns.

Was die kombinierten Faktoren betrifft, d. h. solche Fälle, wo ausser dem Tabakrauchen noch andere Momente, welche seinen schädlichen Einfluss auf die Gefässe steigern, mitwirken, so muss unter ihnen an erster Stelle der Alkohol, namentlich bei der generalisierten Sklerose, genannt werden.

Unter 370 Fällen mit kombinierter Aetiologie finden wir den Alkohol 123 Mal, die Fettleibigkeit 58 Mal, Alkohol + Syphilis 24 mal, Alkohol + Fettleibigkeit 23 mal, Syphilis 16 mal, geistige Ueberanstrengung 15 mal, Gemütsbewegungen 12 mal erwähnt. Bei der Koronarsklerose ist der Alkohol ebenfalls ein Begleiter des Rauchens, nur in geringerem Grade, denn unter 248 Fällen mit kombinierter Aetiologie fallen auf das Rauchen + Alkohol 46 Fälle. Dann folgen die Fettleibigkeit in 41, Fettleibigkeit + Alkohol in 24, Syphilis + Alkohol in 19, geistige Ueberanstrengungen in 19, Syphilis in 18 und Gemütsbewegungen in 16 Fällen. Das Zigarrenrauchen ist bei uns weniger verbreitet als in Deutschland, Oesterreich, Holland, Amerika usw. Deshalb betreffen unsere Beobachtungen vorwiegend Zigarettenraucher. Manche rauchen ausser Zigaretten auch Zigarren, aber es kommt viel öfter vor, dass die Zigarettenraucher keine Zigarren rauchen und umgekehrt. Das Rauchen von Pfeifen, welches früher fast allgemeine Verwendung fand, gehört jetzt zu den Ausnahmen. Dasselbe kann vom Tabakschnupfen gesagt werden.

Was die Zigarettenmenge anlangt, welche in unseren Beobachtungen in Erwägung kommt, so haben wir die Zahl 20 als Minimum festgestellt und teilen die Raucher in 3 Kategorien:

1.	mässige Raucher,	20 bis 30	Zigaretten	täglich	= 55	pCt.
2.	starke „	30 bis 50	„	„	= 30	„
3.	sehr starke „	50 bis 100	„	„	= 10	„
4.	Zigarrenraucher				= 5	„

Prof. Frankl-Hochwart aus Wien fand unter 570 Rauchern, welche sich über verschiedene Beschwerden von seiten des Zirkulations- oder Nervensystems beklagten, die Zahl der Zigarettenraucher 57 pCt. (375), die Zahl der Zigarrenraucher 43 pCt. (247).

1.	schwache Raucher	bis 10	Zigaretten	24 pCt.,	bis 4	Zigarren	43 pCt.
2.	mässige „	„ 20	„	43 „	„ 7	„	38 „
3.	starke „	„ 30	„	16 „	„ 12	„	14 „
4.	sehr starke „	mehr als 30	„	17 „	mehr als 11	„	5 „

Aus obigem folgt, dass unmässiges Rauchen bei uns viel öfter vorkommt als in Oesterreich, da unsere Kategorie der mässigen Raucher dort zu den starken gerechnet wird und unsere starken gehören dort zu den Ausnahmen.

II.

Wenn wir uns einen genauen Begriff über die Wirkung des Tabakrauchens machen wollen, so ist dazu eine Kenntnis der Zusammensetzung des Tabaks und der Ergebnisse der physiologischen und anatomisch-pathologischen Untersuchungen eine notwendige Vorbedingung.

Der Tabak wird aus den Blättern der einjährigen Pflanze Nicotiana tabacum aus der Gruppe der Solaneae bereitet. Nachdem die Spanier unter Führung von Kolumbus im Jahre 1492 auf der Insel Guanahani gelandet waren, bemerkten sie, dass die einheimischen Indianer sogenannte Tabacos rauchten, die diese aus den Blättern der genannten Pflanze, welche sie zylinderförmig nach der Art der heutigen Zigarren zusammenrollten, bereiteten. Durch Vermittelung der Spanier gelangte der Tabak und das Rauchen nach Europa. Hier hat zur Verbreitung des Tabakrauchens am meisten Johan Nicot, der französische Ambassadeur am portugiesischen Hofe beigetragen. Ihm zur Ehre hat man die Tabakpflanze Nicotiana genannt und das in ihr enthaltene Alkaloid Nikotin. Etwa in der Hälfte des 17. Jahrhunderts haben die spanischen Geistlichen nach Rom die Sitte des Tabakschnupfens eingeführt, welche unter den italienischen Geistlichen eine so grosse Verbreitung fand, dass der Papst Urban VIII. eine Bulla gegen diese Unsitte veröffentlichen musste; aber 100 Jahre später (im Jahre 1724) wurde dieses Verbot aufgehoben. In der Türkei hat man den ersten Rauchern zwangsweise die Pfeifen in die Nase hineingedrückt, in Russland schnitt man ihnen die Nasen ab.

Man unterscheidet drei wichtigste Tabaksorten:

1. Nicotiana tabacum, gewöhnlicher Tabak, meist Virginischer genannt.
2. N. latissima v. macrophylla, grossblättriger Marylandtabak.
3. N. rustica, Bauerntabak genannt.

Im Handel wird der Tabak nicht mit seinem botanischen Namen, sondern nach dem Entstehungsorte benannt.

Den wichtigsten Bestandteil der Tabakblätter bildet ein Alkaloid Nikotin, dessen chemische Formel $C_{10}H_{14}N_2$ ist, eine Base, welche mit Zitronen-, Aepfel- oder Oxalsäure gepaart vorkommt.

Das reine Nikotin stellt eine farblose ölige Flüssigkeit von unangenehmem Geruch und brennendem Geschmack dar; sie ist in Wasser löslich, leichler in Alkohol und Aether. Ihr Siedepunkt ist 247°; aber sie verflüchtigt sich schon bei niedrigerer Temperatur.

Nikotin ist ein starkes Gift. Der Stärke der Wirkung nach steht es dem Zyanwasserstoff sehr nahe. Kleine Dosen



genügen schon, um Menschen und Tiere zu töten. Hunde gehen nach Verabreichung von $^1/_2$—2 Tropfen, Kaninchen nach $^1/_4$ Tropfen zugrunde, kleine Vögel gehen sofort zugrunde, wenn man ihren Schnabel mit einem mit Nikotin befeuchteten Glasstabe berührt; 8 Tropfen töten ein Pferd.

Die tödliche Dosis für den Menschen ist nicht genau festgestellt; es geht aber aus den vorhandenen Beobachtungen, namentlich aus den Versuchen von Dworzak und Heinrich (unter der Leitung von Prof. Schoff), welche selbst Nikotin eingenommen hatten, hervor, dass Dosen von 0,001—0,003 schon gefährliche Vergiftungserscheinungen hervorrufen.

Ausser dem Nikotin enthalten die Tabakblätter, namentlich die besseren Sorten, eine stickstoffhaltige, dem Kampfer verwandte Substanz von aromatischem Geruch, das sog. Nikozyanin ($C_{23}H_{32}N_2O_3$) (Hermbsdaedt), dessen Wirkung der Nikotinwirkung ähnlich sein soll. Schliesslich enthalten die Tabakblätter flüchtige ätherische Oele, Eiweissstoffe, Fett, organische Säuren, Stärke, Zucker, Pektin und Zellulose.

Der Nikotingehalt ist verschieden und schwankt zwischen 0,5 und 8 pCt. Im allgemeinen kann man sagen, dass die besseren Sorten, wie z. B. Habana, weniger Nikotin enthalten, die billigeren, wie z. B. der französische, mehr bis 7 pCt.

Der Tabak lässt sich leicht akklimatisieren und aus diesem Grunde findet man Tabakplantagen in verschiedenen Ländern und allen Weltteilen. Die edlen Gattungen gedeihen aber am besten in tropischen und subtropischen Gegenden, wo die mittlere Temperatur mindestens 20° beträgt.

Zu den besten Gattungen, welche vorzugsweise zur Zigarrenbereitung verwendet werden, werden die auf Kuba, Habana, Sumatra, den Philippinen (Manilla) gezüchteten gerechnet, insbesondere die letztere, welche sich durch ihr feines Aroma und geringen Nikotingehalt auszeichnet.

Der beste europäische Tabak, welcher aber nur zur Zigarettenfabrikation geeignet ist, ist der sog. türkische; er stammt aus Mazedonien, Bosnien, Ungarn, Südrussland (Podolien, Ukrainien), aus den Donauprovinzen Rumäniens, Serbien und Bulgarien.

Um gebrauchsfähigen Tabak zu erhalten, trocknet man die Blätter, unterwirft sie später einer natürlichen Fermentation, indem man sie in grössere oder kleinere Haufen aufeinander legt; bei diesem Vorgange entwickelt sich Wärme (das Erwärmen, Schwitzen der Blätter), wobei die Temperatur bis 35° steigt.

Nachdem die erwünschte Temperatur erreicht ist, werden die Blätter durcheinander gemischt und damit endet der Fermentationsprozess. Die Veränderungen, welchen die Blätter beim Trocknen und der Fermentation unterliegen, sind nicht genau bekannt; sie beruhen hauptsächlich auf einer Zersetzung des Chlorophylls, der Eiweissstoffe, Kohlenhydrate, Fette und Harze.



Damit der Tabak den richtigen Geschmack bekommt, werden die Blätter einer sog. Beizung unterworfen, d. h. sie werden mit verschiedenen Mischungen gesättigt, die das Geheimnis jeder einzelnen Fabrik darstellen. Diese Mischungen bestehen hauptsächlich aus verschiedenen Kochsalzlösungen, Salpeter, Salmiakgeist, Ammoniak, weinsaurem Kali und verschiedenen Pflanzenextrakten (Weintrauben, Himbeeren, Feigen, Aepfelschalen, Kaffee, Tee, Zimmt, Vanille usw.). Ausserdem werden ihnen manchmal Wein, Schnaps, Honig, Zucker, Bernstein, Mastix, Styrax, Benzoesäure und sogar Harn zugesetzt. Die zu Bündeln gesammelten Blätter werden in diese Mischungen getaucht, dann zu Haufen zusammengelegt von neuem einem Fermentationsprozess unterworfen, wonach sie auf heissen Blechen getrocknet werden.

Um den Blättern, welche von Natur aus oder durch den Fermentationsvorgang zu dunkel geworden sind, eine hellere Farbe zu verleihen, färbt man sie mit Ocker oder Kurkuma oder setzt sie der Schwefelwirkung aus.

Zahlreich sind die Verfälschungen der Tabaksblätter, und zwar finden anstatt derselben Blätter von Kraut, Rüben, Zichorien und Kartoffeln Verwendung. Nach Dr. Schneiden werden bloss in Thüringen zu diesem Zwecke 2340000 Pfund Rüben verwendet. Es kommt vor, dass man dem Tabak Blätter von Calendula odorata, Melilotus officinalis, Asperula odorata, Dipterix odorata zusetzt, da sich diese Pflanzen nicht bloss durch ihr angenehmes Aroma auszeichnen, sondern auch Kumarin enthalten, ein Alkaloid, welches dem Nikotin sehr ähnlich ist.

Nach den Versuchen von H. Koehler ist Kumarin ein narkotisches, schlafmachendes und anästhesierendes Mittel. Anfangs wirkt es exzitierend auf den Vagus, später lähmend; ähnliche Wirkung übt es auch auf das vasomotorische Zentrum aus.

Zur Deckung, d. h. zur Bereitung der äusseren Schicht der Zigarre werden die besten Blätter (z. B. Habana) von passender Farbe und Aroma verwendet, denn davon hängt der Kaufpreis ab. Die zweite Schicht bildet die sog. Hülle, die dritte der eigentliche Inhalt der Zigarre.

Die Produktion des Rohtabaks soll etwa eine Million Tonnen, d. h. eine Milliarde Kilo betragen. Nach statistischen Berechnungen verbrauchen jährlich pro Kopf die Einwohner der Vereinigten Staaten von Nordamerika je 2,7 kg, Belgien 2,9; Holland 2,6; Oesterreich-Ungarn 2,15; Brasilien 2; Schweiz 2; Türkei 2; Griechenland 1,8; Deutschland 1,7; Dänemark 1,5; Australien 1,3; Schweden 1,2; Norwegen 1,25; Frankreich 0,95; Russland 0,9; Serbien 0,8; Italien 0,8; Grossbritannien 0,7; Spanien 0,5; Rumänien 0,4.

Es taucht jetzt die Frage auf, ob der Tabakrauch, wie er beim Rauchen von Zigaretten, Zigarren, Pfeifen entsteht, auch wirklich Nikotin enthalte.

Lange Zeit war man darüber im Zweifel (Vohl, Eulenburg); spätere Untersuchungen (unter anderem die polnischen Forscher Zulinski und Zebrowski) haben zweifellos bewiesen, dass der Tabakrauch tatsächlich Nikotin enthält. Nach Lehmann enthält der Zigarettenrauch aus dem Haupt- und Nebenstrome bis 92 pCt. Nikotin; der Zigarrenrauch bis 95 pCt. Der Hauptstrom entsteht durch Aspiration des Rauches durch den Rauchenden in den Mund und die oberen Luftwege, der Nebenstrom entsteht im brennenden Ende der Zigarette oder Zigarre. Der Tabakrauch enthält ausser Nikotin noch zwei andere Basen aus der Pyridingruppe, nämlich Pyridin (C_5H_5N) und Kollidin.

Die erste entsteht hauptsächlich beim Rauchen von Pfeifen und reizt die Schleimhäute, die zweite beim Zigarrenrauchen und hat mildere Wirkung.

Die Pyridinbasen entstehen überhaupt bei der trocknen Destillation vieler organischer Stoffe (z. B. der Knochen), des Teers und mancher Alkaloide, wie Nikotin und Morphin.

Pyridin stellt eine farblose Flüssigkeit von charakteristischem starkem Geruch dar; es siedet bei 116° C. Nach subkutaner Injektion von 0,03 stellen sich beim Frosche zunächst Krämpfe einzelner Muskeln ein, dann des ganzen Körpers, ähnlich dem Strychnintetanus. Später nimmt die Reizbarkeit der Endigungen der motorischen Nerven ab und schliesslich tritt der Tod unter Lähmungserscheinungen ein.

Experimente französischer Forscher, nämlich von Prof. G. Sée, Rochefontain und Dandien an Fröschen, Kaninchen und Hunden haben bei Anwendung kleinerer Dosen ergeben, dass Pyridin die reflektorische Erregbarkeit des Rückenmarks und des Atmungszentrums herabsetzt, wobei die Atemzüge seltener und tiefer werden und die Gefässe der Körperoberfläche sich erweitern. Aus diesem Grunde hat Prof. Sée Pyridin in der Form von Inhalationen bei Asthma bronchiale und sogar cardiale und bei Angina pectoris empfohlen.

Ausser Nikotin und Pyridin enthält der Tabakrauch geringe Mengen Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Kohlensäure, Kohlenoxydul und Zyanwasserstoff. Es wurde die Vermutung geäussert, dass die zwei letztgenannten Gase eine toxische Wirkung ausüben und die Wirkung des Nikotins auf den Organismus steigern können. Die Versuche von Fleig und Wahl und von Thoms und Habermann haben aber den Nachweis gebracht, dass die Quantität dieser Gase so gering ist, dass man sie bei der Beurteilung der Tabakwirkung auf den Organismus nicht mit in Rechnung zu nehmen braucht. Man muss schliesslich noch darauf hinweisen, dass der Rauch aus dem Nebenstrome eine stark alkalische Reaktion aufweist dank der Anwesenheit von Ammoniak, welcher bei der Zersetzung der Eiweissstoffe entsteht. Der Zigarrenrauch enthält 20 mal so viel Ammoniak, wie der Zigarettenrauch; deshalb wird das Verweilen in der Gesellschaft von Zigarrenrauchern viel stärker empfunden, nament-



lich in den Augen und Atmungswegen, als in der Gesellschaft von Zigarettenrauchern.

Was die Wirkung des Nikotins auf den Zirkulationsapparat anlangt, welche uns an dieser Stelle am meisten interessiert, so war Claude Bernard der erste, welcher durch Tierversuche festgestellt hatte, dass Nikotin ein Gift für die N. vagi darstelle. Prof. Traube in Berlin, dessen Verdienste für die Feststellung der klinischen Bedeutung der N. vagi rühmlichst bekannt sind, hat diese Versuche weitergeführt. Er hat zahlreiche Versuche an Hunden ausgeführt, denen er $^1/_{24}$—$^1/_3$ Tropfen Nikotin injizierte. Aus seinen Versuchen zieht er den Schluss, dass Nikotin in seiner Wirkung viel Aehnlichkeit mit Digitalis habe. Beide Alkaloide wirken stark exzitierend auf den regulatorischen und motorischen nervösen Apparat des Herzens; beide sind imstande, ihn nach vorausgegangener Exzitation zu lähmen.

Aber die Wirkung des Nikotins bleibt nach Traube nur auf den Innervationsapparat des Herzens beschränkt, während Digitalis auch auf den muskulären Apparat einwirke. Spätere anatomisch-pathologische Untersuchungen haben aber ergeben, dass die zitierten Anschauungen des Berliner Klinikers nicht richtig sind. Nikotin übe eine ausgesprochene Wirkung auf die Muskelfasern des Herzens aus; es ist aber längere Zeit nötig, als es gewöhnliche, einige oder mehrere Tage dauernde Versuche gewähren. Nicht nur auf das Herz, sondern auch auf die Gefässe übt Nikotin eine ausgesprochene Wirkung aus, deren Folge eine beträchtliche Steigerung des Blutdruckes ist. Diese Steigerung kommt durch Reizung des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata und der peripheren in den Gefässwänden selbst gelegenen vasomotorischen Apparate zustande. Es kontrahieren sich vorwiegend die Gefässe der unteren Extremitäten und der Bauchhöhle; die Hirngefässe werden sogar erweitert.

Nach einer Periode gesteigerten Blutdrucks kommt es zu einer Senkung desselben unter die Norm durch Erweiterung der Gefässe. Diese Senkung endet zuweilen mit dem Tode des Versuchstieres.

Untersuchungen über den Einfluss des Tabakrauches auf den tierischen und menschlichen Organismus haben, wie schon erwähnt, Žulinski und Žebrowski ausgeführt. Die ersten Ergebnisse ihrer sehr interessanten und fleissigen Untersuchungen haben sie auf der 3. Versammlung polnischer Naturforscher und Aerzte in Krakau veröffentlicht. Zu Versuchszwecken wurden Frösche und Kaninchen verwendet; man setzte die Versuchstiere in einen grossen Holzkasten, dessen vordere Wand eine einstellbare Glastafel war, durch welche man das Tier beobachten konnte. Unten war auf einer Seite eine Oeffnung angebracht, durch welche man mittels eines Gummiröhrchens den Tabakrauch einblasen konnte. In der Decke des Kastens waren einige Oeff-

nungen vorhanden, durch welche der eingeführte Rauch frei entweichen konnte. Der Rauch stammte von verschiedenen Tabaksorten und wurde auf verschiedene Weise hergestellt. Ein dem Tabakrauch ausgesetzter Frosch wird zunächst sehr unruhig, atmet stark, öffnet häufig das Maul, schwitzt am ganzen Körper, später wird er ruhiger, die Atmung wird langsamer und ruhiger. Der Frosch bewegt sich seltener, schliesslich bemerkt man ein Zittern am ganzen Körper, wonach eine Lähmung zuerst der vorderen, danach der hinteren Beine sich einstellt. Nach 15 bis 40 Minuten ist der Frosch tot.

Das Kaninchen verhält sich anfangs recht ruhig, aber bald wird es unruhig, sondert viel Speichel ab, reibt häufig die Nase mit der Pfote. Die Respiration wird frequenter und lauter, und das Herz schlägt gewaltig. Es wird Harn und Kot abgesondert. Zittern am ganzen Körper, Bewegungen des Kopfes. Das Tier schwankt und kann nicht gehen. Die Atmung wird langsamer. Die Pupillen erweitern sich. Das Tier sinkt zu Boden, in der Regel auf die rechte Seite. Zuckungen, danach heftiger Tetanus. Diese Erscheinungen dauern bis zum Tode, 15 bis 40 Minuten. Die Unterschiede in der Intensität und Dauer der beschriebenen Erscheinungen waren nicht bloss von der Tabaksorte abhängig, sondern auch von der Art des Rauchens, d. h. davon, ob der in den Kasten eingeführte Rauch aus einer Zigarre oder einer Pfeife stammte, ob die Pfeife einen kurzen Stiel hatte, ob es schliesslich Nargilehrauch war, d. h. ob der Rauch durch Wasser geleitet war. Es kam auch vor, dass bei Verwendung starker Tabaksorten, z. B. Virginiazigarren, welche 6,8 pCt. Nikotin enthalten, die Wirkung auf Kaninchen schwächer war als bei Habanazigarren, welche weniger Nikotin, nämlich 2 pCt., enthalten.

Es wurde auch beobachtet, dass der Zigarrenrauch auf Tiere eine viel stärkere Wirkung ausübte als der Rauch derselben Zigarre, wenn sie zerkleinert in einer Pfeife geraucht wurde.

Žulinski hat die Beobachtung gemacht, dass bei Tieren ebenso wie bei Menschen verschiedene Temperamente und verschiedene Empfindlichkeit (Idiosynkrasie) gegen Tabak vorkomme.

Der Tabaksaft, welcher sich in den Pfeifen beim Rauchen ansammelt, wirkt heftiger und rascher als der Tabakrauch. Ein Frosch, dem man einen Tropfen Saft in das Maul eingeführt hatte, wurde sehr unruhig, begann zu zittern und ging nach 20 Minuten unter Zuckungen der Bauchmuskulatur und generalisiertem Tetanus zugrunde. Dasselbe wurde bei Kaninchen beobachtet.

Žulinski hat weitere Versuche angestellt um festzustellen, ob der nikotinfreie Tabakrauch für den tierischen Organismus schädlich sei, und wie er auf denselben wirke. Er leitete den Tabakrauch durch mit schwefliger Säure sauer gemachtes Wasser, welches nicht bloss Nikotin, sondern auch Ammoniak und andere Basen zurückhielt. Es zeigte sich,



dass mit diesem Rauch die Giftwirkung auf Frösche und Kaninchen bedeutend langsamer zustande kommt, so dass der Tod erst nach 1 bis 2 Stunden eintrat. Zittern, Zuckungen und Tetanus fehlen. Dies beweist, dass die Giftwirkung nicht ausschliesslich dem im Tabakrauch enthaltenen Nikotin zuzuschreiben ist. Ausserdem hat Zulinski die interessanten Experimente von Claude Bernard über die Wirkung des Nikotins auf die Gefässe der interdigitalen Haut der Frösche wiederholt.

Er setzte einen Frosch, die Pfote ausgeschlossen, in eine Blase, in deren Wand zwei Röhrchen für die Durchleitung von Tabakrauch angebraucht waren. Durch die Beobachtung der Blutzirkulation in der erwähnten Haut konnte sich Žulinski überzeugen, dass sich die kapillären Arterien bei der Einwirkung des Tabakrauches zusammenzogen, von Blut entleerten, während sich die Venen erweiterten und stark mit Blut füllten. Die Herztätigkeit hörte nicht auf. Der Kopfschwindel, den man zuweilen bei Rauchern beobachten kann, lässt sich eben durch die Wirkung des Nikotins auf die Kapillargefässe des Gehirns erklären.

Neues Licht auf die Wirkung des Nikotins auf das Nervensystem haben in den letzten Jahren die Untersuchungen von Langley und Anderson, geworfen. Sie haben sich überzeugen können, dass Nikotin ein starkes Gift für die Zellen des gesamten vegetativen Nervensystems sowohl des sympathischen wie des autonomen darstellt. In dieser Hinsicht nimmt es eine exzeptionelle Stelle ein, denn andere exogene Gifte wirken vorwiegend auf das eine oder das andere System, oder nur auf einzelne Teile derselben, so z. B. wirkt Adrenalin nur auf die Endigungen der sympathischen Nerven, Atropin und Muskarin nur auf die peripheren Endigungen der autonomen Nerven (Nn. Vagi).

Eben dank dem Nikotin gelang es Langley, den Nachweis zu erbringen, dass die Nervenbahnen des vegetativen Systems (Drüsen und Organe mit glatter Muskulatur, Eingeweide, Gefässe, glatte Muskelfasern der Haut) im Gegensatz zu den zerebrospinalen willkürlichen Nervenfasern, in ihrem Verlaufe zur Körperperipherie in den Ganglienzellen eine Unterbrechung erleiden, und so in zwei Neurone zerfallen: den präganglionären und postganglionären. Nach intravenöser Einspritzung 1 proz. Nikotinlösung oder nach der Applikation einer schwachen 0,5 proz. Lösung auf das Ganglion selbst stellte sich heraus, dass der präganglionäre Nerventeil, d. h. der zentrale Abschnitt, auf künstliche Reize nicht reagierte, während der postganglionäre, periphere Nerv, seine Erregbarkeit bewahrt hatte.

Um mit den physiologischen Arbeiten ein Ende zu machen, wollen wir noch die neuen interessanten Versuche von Pezzi und Clerc über den Einfluss des Nikotins auf den Herzrhythmus kurz erwähnen. Sie bilden eine Ergänzung der alten Versuche von Claude Bernard und

Traube. Bei der Anwendung der graphischen Methode wurden folgende Rhythmusveränderungen nach intravenöser Einspritzung einer bestimmten Nikotinmenge beobachtet: Zuerst liess sich eine Bradykardie, sowohl in den Vorhöfen wie in den Kammern, beobachten; die Kontraktionen der Vorhöfe wurden später immer schwächer, bis sie schliesslich vollständig aufhörten. In derselben Zeit kontrahierten sich die Kammern von Zeit zu Zeit, und zuletzt stellte sich ausgesprochene Arhythmie ein. Zuweilen treten in den Vorhöfen nach einer gewissen Periode vollständige Bewegungslosigkeit, kleine wellenförmige Kontraktionen, eine Art von Flimmern auf.

Die erwähnten Unregelmässigkeiten des Herzrhythmus schreiben diese Forscher der erregenden Einwirkung des Nikotins auf den hemmenden Apparat des Herzens zu (Nn. vagi).

Wenn wir von physiologischen zu anatomisch-pathologischen Untersuchungen übergehen, so muss ich zunächst als grosses Verdienst hervorheben, dass Otto eine Reihe von Experimenten an Kaninchen angestellt hat, um die Einwirkung des Nikotins auf den Herzmuskel kennen zu lernen. Die wichtigsten Veränderungen fand Otto in den Koronararterien und ihren Aesten. Er fand vor allem eine beträchtliche Verdickung der Intima, welche manchmal solche Grade erreichte, dass die Dicke der Intima $^3/_4$ der Dicke der Media ausmachte.

Die Ursache der Verdickung war in einer Wucherung der fixen Bindegewebszellen zu suchen, die zuweilen zehn und mehr Schichten bildeten. Erst über diesen sind die mehr oder minder angeschwollenen Endothelzellen gelegen. In den tiefen Endothelschichten, welche näher an die Elastica interna gelegen sind, nehmen degenerative Vorgänge die Oberhand. Die elastischen Fasern atrophieren oder zerfallen in kleinste Fäden.

Die Veränderungen der Media sind ebenfalls sehr ausgeprägt, da sie die beiden wichtigsten Elemente dieser Schicht, und zwar die muskulären und elastischen betreffen; deshalb folgt daraus ein Verlust oder eine Abnahme der Kontraktilität des Gefässes. Die Muskelfasern werden teilweise nekrotisch, teilweise tritt in ihnen parenchymatöse Trübung auf. Die elastischen Fasern strecken sich, zerfallen in kleine Fäden, und diese spalten sich dann in allerfeinste Faserchen.

Die Elastica interna wird nur bei beträchtlicher Dickenzunahme der Intima (der Endothelzellen) verändert gefunden; sie verliert ihr wellenförmiges Aussehen und zerfällt in kleinere Fasern.

In der Adventitia sind in der Regel sichtbare Veränderungen nicht zu finden.

Der Herzmuskel wird ebenfalls durch Nikotin geschädigt. Es treten parenchymatöse und interstitielle Veränderungen auf. In den Muskelfasern tritt albuminöse kleinkörnige Degeneration auf, wobei sich die Kerne allmählich auflösen. In dem Zellprotoplasma treten ver-



schieden grosse Vakuolen auf, welche in der Regel in der nächsten Nähe des Kernes gelegen sind, viel seltener an der Peripherie der Zelle.

Die interstitiellen Veränderungen beruhen auf einer Wucherung der fixen Bindegewebszellen, was schliesslich zur Narbenbildung führt.

Die erwähnten Veränderungen des Herzmuskels fand Otto vorwiegend in der linken Kammer in den Mm. pectinati und unmittelbar unter dem Endokard, seltener in den mittleren Schichten des Herzmuskels, und nur ausnahmsweise in den äusseren Schichten unmittelbar unterhalb des viszeralen Perikardblattes.

In den nervösen Ganglien des Herzens wurden ebenfalls gewisse Veränderungen einzelner Nervenzellen, sowohl der grossen wie der kleinen gefunden. Die Nisslsche Granulierung schwindet allmählich zuerst in der Nähe des Zellkerns, später an der Zellperipherie, wobei zahlreiche Vakuolen — in der Regel im peripheren Teil der grossen Zellen — auftreten.

Schliesslich darf nicht unerwähnt bleiben, dass das Gewicht des Herzens bei nikotinisierten Kaninchen durch Hypertrophie des Herzmuskels grösser wird. Diese Hypertrophie ist eine Folge der Widerstandsvermehrung, welche die Blutzirkulation durch Arteriosklerose erleidet.

Die Veränderungen des Parenchyms sind von ungenügender Zufuhr von Nährmaterial durch die verengerten Koronararterien abhängig.

Nikotin wirkt nicht bloss auf die kleineren Arterien, wie die Koronararterien, sondern auch auf die grossen, namentlich die Aorta ein.

Seitdem vor 11 Jahren (1903) der französische Forscher Josué den Nachweis erbracht hatte, dass man mittels intravenöser Adrenalininjektionen bei Kaninchen in der Aorta atheromatöse Veränderungen hervorrufen kann, wurden ähnliche Versuche auch mit Nikotin angestellt. Josué selbst hat Kaninchen kleine Nikotinmengen 6 Monate lang ohne Erfolg injiziert. Dagegen haben sich J. Adler und O. Hensel, New York, überzeugen können, dass intravenöse Nikotininjektionen durch längere Zeit und in genügend grossen Dosen (1 ccm einer Nikotinlösung von Merck 1 : 200) angewandt, bei Tieren in der Aorta den nach Adrenalininjektionen beobachteten analoge Veränderungen verursachen, und zwar aneurysmatische Ausbuchtungen und Unebenheiten der Aortenintima in der Form von grösseren oder kleineren Inselchen.

Auf Präparaten aus den Aneurysmen zeigte sich, dass die Muskelzellen der Media vollständig geschwunden waren, an ihrer Stelle wurden Kalkablagerungen gefunden. Die elastischen Fasern waren gestreckt, und die Adventitia war beträchtlich verdickt.

Was die Unebenheiten — Plaques — der Aortenintima anlangt, so sind sie manchmal sehr zahlreich, so dass die ganze Aorta bis an die Aa. iliacae in ein unnachgiebiges verkalktes Rohr verwandelt ist. Auch

hier zeigt die mikroskopische Untersuchung eine Nekrose der zirkulären Muskelfasern, während die in der Nähe der Adventitia gelegenen longitudinalen unverändert bleiben. An der Stelle der nekrotischen Muskelfasern werden Kalkablagerungen gefunden, wobei auch die elastischen Fasern nicht intakt bleiben: sie verlieren ihre wellenartige Form, strecken sich und zerfallen in einzelne Faserchen. Die Intima ist weniger verdickt als in den aneurysmatischen Vertiefungen.

Bovery hat bei Tieren Atheromatose der Aorta auf solche Weise hervorgerufen, dass er täglich mittels Magensonde 10 proz. Tabakinfus den Versuchstieren verabreichte.

Żebrowski hat bei seinen Versuchen (1907—1908) an Kaninchen nicht reines Nikotin, sondern Tabakrauch verwendet, welchen er als Inhalation oder als subkutane Injektion (Lösung von Tabakrauch in physiologischer Kochsalzlösung) applizierte. Bei der Autopsie solcher Tiere fand er in der Aorta atheromatöse Veränderungen, welche den von den zitierten Autoren gefundenen sehr ähnlich sind, und ein Verschwinden der Querstreifung des Herzmuskels.

III.

Nachdem wir die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über die Nikotinwirkung geschildert haben, wollen wir jetzt auf die Pathogenese der durch unmässiges Rauchen verursachten Arteriosklerose näher eingehen.

Zur Klärung der Frage müssen wir aber auch die funktionellen Störungen nicht unerwähnt lassen, welche das Rauchen in der Herz- und Gefässtätigkeit verursacht. Man kann ganz allgemein sagen, dass diese Störungen sich in denselben Symptomen äussern, welche den eigentlichen Herzneurosen, aus welchen Ursachen (Gemütsbewegungen, geistige Ueberanstrengung, Neurasthenie, Hysterie usw.) diese auch entstanden, eigen sind. Die durch unmässiges Rauchen verursachten Herzstörungen weisen aber auch gewisse Unterschiede auf. Zu diesen gehören Störungen des Rhythmus, namentlich Intermissionen, von den Kranken als Herzstillstand empfunden, die durch Extrasystolen verursacht werden. Bei Männern treten sie erst nach 10 und mehr Jahren des Rauchens auf, bei Frauen früher. Da andere Exzesse, welche Intermissionen verursachen, bei Frauen nur ausnahmsweise vorkommen, so werden wir beim Vorhandensein von Pulsintermissionen, wenn wir reflektorische Vorgänge von seiten des Genital-, Verdauungsapparates usw. auszuschliessen imstande sind, mit grösster Wahrscheinlichkeit auf Exzesse im Rauchen schliessen können.

Die Kenntnis dieser Tatsache kann für den Arzt von Nutzen sein, da rauchende Frauen nicht gern das Rauchen zugestehen. Die Intermissionen gehören nicht zu den konstanten Symptomen: sie stellen sich nach verschieden langen Intervallen ein und halten in der Regel einige



Tage an. Sie belästigen und beunruhigen oft den Kranken sehr stark, wenn sie zu seinem Bewusstsein gelangen, stören den Schlaf und rufen bei den Patienten hypochondrische Gedanken über ein unheilbares Herzleiden wach. Besonders bezieht sich das Gesagte auf Intermissionen, welche in der Form von einige oder mehrere Stunden dauernden Anfällen auftreten.

Die Ursache einer Verschlimmerung kann durch stärkeres Rauchen, Aenderung der Tabaksorte, nervöse Einflüsse, wie Gemütsbewegungen, geistige Ueberanstrengung, schlaflose Nächte, Abusus in baccho et venere usw. hervorgerufen sein.

Eine dauernde Unregelmässigkeit der Herztätigkeit und des Pulses (Arhythmia perpetua) wird seltener beobachtet; sie kommt besonders bei Leuten vor, welche sehr viel Zigarren rauchen, und namentlich bei solchen, die auch anderen Exzessen, z. B. im Essen und Trinken, huldigen, bei Fettleibigen mit Plethora abdominalis. Klagen über Herzklopfen kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern, ebenso wie verschiedenartige Parästhesien (die Empfindung eines Fremdkörpers, eines grossen Herzens, das Gefühl, als ob das Herz an einem Faden hänge, Hitzegefühl usw.).

Anxietas praecordialis, Bradykardie kommen bei beiden Geschlechtern vor, aber in der Regel nur bei sehr starken Rauchern.

Paroxysmale Tachykardie wird ebenfalls bei Rauchern, namentlich bei solchen, welche hereditär nervös belastet sind, angetroffen.

Zu den funktionellen Herzstörungen, welche neben Intermissionen ein charakteristisches Zeichen für unmässiges Rauchen darstellen, möchte ich die falsche Angina pectoris (Angina pectoris spuria), anders spastische genannt, rechnen. Sie wird durch einen heftigen Schmerz, eine Art von Würgen, Druckgefühl, Gefühl als ob etwas die Brust sprenge, zuweilen Brennen am Sternum oder in seiner Nähe, seltener an der Herzspitze charakterisiert. Die Schmerzen irradiieren längs dem Plexus brachialis in die linke obere Extremität zuweilen bis in die Finger, oft in die linke Hals- und Gesichtshälfte und in das linke Schulterblatt, seltener breiten sie sich anf die rechte Brusthälfte und die rechte obere Extremität aus. Ausnahmsweise dehnen sie sich auf die linke untere Extremität aus. Solche Anfälle werden auch von anderen Störungen der Herz- und Gefässinnervation, wie Intermissionen, Verlangsamung, seltener Beschleunigung und Unregelmässigkeit der Herzbewegungen begleitet. Vor dem Anfalle oder gegen das Ende desselben treten Symptome auf, welche Neurosen im allgemeinen eigen sind, wie Gähnen, Zittern des ganzen Körpers, reichliche Harnabsonderung, Schwitzen der Hände und Füsse, seltener Krämpfe. Ich muss zuletzt noch hinzufügen, dass solche Kranke ein höchst unangenehmes Gefühl der Unruhe, und zwar das des nahenden Todes haben, wozu sich oft noch Atemnot hinzugesellt, weshalb die Kranken vom Bett aufspringen,





zum Fenster laufen, dasselbe öffnen, um möglichst viel Luft holen zu können.

Solche anginösen Anfälle treten manchmal ohne jeglichen sichtbaren Grund zutage. Oefter aber spielen bei ihrer Entstehung nervöse Faktoren, wie Gemütsbewegungen, namentlich erotischer Natur, eine Rolle; nur ausnahmsweise sind sie eine Folge physischer Ueberanstrengung (rasches Gehen, Bergpartien, Radfahren usw.). Diese Form wird bei Frauen viel häufiger als bei Männern angetroffen, schwindet ziemlich leicht nach dem Aufgeben des Rauchens und nach einer Hebung der Widerstandsfähigkeit des gesamten Nervensystems.

Zuweilen treten ausser dem Schmerz in der Gegend des Brustbeins vasomotorische Erscheinungen, wie Blässe des Gesichts, Schwindel, Neigung zu Ohnmachten, Anxietas praecordialis, Kältegefühl in den Extremitäten, kalter Schweiss in den Vordergrund.

Es kommt auch vor, dass sich an die stenokardischen Schmerzen auch andere Zeichen der Nikotinvergiftung, wie Kopfschwindel, Ohrensausen, Schluck- und Atmungsbeschwerden, allgemeine Schwäche, Ueberempfindlichkeit des Rückenmarks, Sehstörungen (Einengung des Gesichtsfeldes, Amblyopie und sogar Amaurose) und gastrische Störungen anschliessen.

Die oben besprochene funktionelle Angina pectoris kann im Laufe der Zeit beim Fortsetzen der Exzesse im Rauchen in die organische Form, d. h. wahre Angina pectoris (Angina pectoris vera) übergehen, dank der Entwicklung sklerotischer Veränderungen in den Kranzarterien. Die Verengerung ihres Lumens zieht eine Anämie des Herzmuskels und sekundäre Veränderungen seiner Struktur nach sich.

Die Prognose ist bei dieser Form, die übrigens auch ganz selbständig entstehen kann, ernst; nach dem Aufgeben des Rauchens lässt sie langsam nach, verschwindet aber selten vollständig. Ich habe dennoch Fälle beobachtet, die vollständig geheilt wurden; selbstverständlich ist dies nur bei gewissen günstigen Lebensbedingungen möglich.

Obwohl beim unmässigen Rauchen vor allem die Koronararterien befallen werden, in welchen sich sklerotische Prozesse entwickeln, liefert unsere Statistik doch den Nachweis, dass dieses seinen schädlichen Einfluss auch auf andere Gefässe ausübt. An erster Stelle muss die Sklerose der Gefässe der unteren Extremität, namentlich der Arteria dorsalis pedis und tibialis postica erwähnt werden. Diese ist es, die den Symptomenkomplex des intermittierenden Hinkens (Claudicatio intermittens), welches gewissermassen eine periphere Form der Angina pectoris darstellt, zustande bringt. Goldflam, Erb, Higier behaupten, die jüdische Rasse sei dazu besonders disponiert; meine Beobachtungen, aus welchen folgt, dass die Angina pectoris bei der semitischen Rasse häufiger vorkomme als bei der arischen, wären damit in Einklang.

Auf die Entstehung der Sklerose der Gehirn- und Rückenmarksgefässe übt der Tabak zweifellos einen geringeren Einfluss aus, als auf die ernährenden Gefässe des Herzens, und überlässt in dieser Hinsicht der Syphilis die erste Stelle. Selbstverständlich kann das Rauchen als mitwirkender Faktor neben anderen Schädlichkeiten bloss durch seine vasomotorische Wirkung für die raschere Entwicklung der Arteriosklerose mitverantwortlich sein.

Meine Beobachtungen haben in mir die Ueberzeugung wachgerufen, dass die anfallsweisen, mit Blähungen verbundenen Bauchschmerzen, die sogenannte Dyspraxia intermittens angiosclerotica intestinalis (Ortner), durch unmässiges Rauchen verursacht werden können. Der mächtige Einfluss, den Nikotin auf den N. sympathicus und seine Ganglien, welche die blutreiche Bauchhöhle mit vasomotorischen Nerven versorgen, ausübt, rechtfertigt genügend unsere Anschauung.

Ich habe genaue statistische Berechnungen über die Rolle, welche das Rauchen in der Aetiologie der Sklerose der Nierengefässe spielt, noch nicht ausgeführt, aber es ist für mich zweifellos, dass seine Rolle auch in dieser Hinsicht eine hervorragende ist.

Wenn wir als bewiesen annehmen, dass die erwähnten morbiden Symptome durch das Rauchen verursacht sind, so harrt jetzt die folgende Frage einer Antwort, nämlich welcher Bestandteil des Tabaks hier die Hauptrolle spielt.

Obwohl seit langem bekannt war, dass die Tabakblätter ein Gift, das Nikotin, dessen heftige Wirkung auf den Organismus nicht bezweifelt werden kann, enthält, so hat man doch seinen gewichtigen Anteil beim Zustandekommen der Vergiftungserscheinungen so lange in Frage gestellt, bis bewiesen wurde, dass das Nikotin in der Tat im Tabakrauche enthalten sei.

Da aber beim Tabakrauchen durch trockene Destillation noch verschiedene andere Substanzen, vor allem Pyridinbasen, welche in tödlichen Dosen bei Tieren eine Erregung der motorischen Zentren und der peripheren Endigungen dieser Apparate mit darauffolgender Lähmung derselben verursachen, gebildet werden, hat man vermutet, dass vielleicht in diesen die wichtigste Ursache der Vergiftung zu suchen sei. Spätere Untersuchungen haben aber ergeben, dass die Pyridinstoffe und andere Bestandteile des Rauches, namentlich Kohlenoxyd und Zyanwasserstoff, beim Rauchen in zu geringen Mengen gebildet werden, als dass sie eine dominierende Rolle spielen können. Man kann dennoch nicht behaupten, dass ihnen ebenso wie anderen beim Rauchen und durch Verfälschungen entstehenden und noch nicht genauer studierten Substanzen in der Aetiologie der Nikotinvergiftung gar keine Rolle zukomme. Darauf weist die Tatsache hin, dass die aus besten Tabaksorten bereiteten Importzigarren, welche kaum 0,5—0,2 pCt. Nikotin enthalten, eher zu Vergiftungserscheinungen (Herzpalpitationen, Rhythmusstörungen, Schwindel



usw.) führen, als die schlechteren, 5—6 pCt. Nikotin enthaltenden Tabakssorten.

Meine zahlreichen Beobachtungen, welche an Zigaretten- und nicht an Zigarrenrauchern gemacht wurden, haben unzweideutig gezeigt, wie mächtig ihr Einfluss auf die Entstehung von funktionellen und organischen Zirkulationsstörungen ist.

Es gibt übrigens keinen einzigen Bestandteil des Tabaks, welcher eine so ausgesprochene Wirkung auf das gesamte sympathische und autonome Nervensystem besässe, wie das Nikotin. Kein einziger wirkt so eingreifend auf den Stoffwechsel, auf die Drüsen mit innerer Sekretion wie das Alkaloid des Tabaks. Selbstverständlich ist die Analogie zwischen den Störungen, welche Nikotin bei Tieren hervorruft, und jenen, welche beim Menschen durch Zigaretten- oder Zigarrenrauchen verursacht werden, nicht vollständig; dasselbe ist aber auch für andere pathologische Vorgänge gültig. Die Unterschiede der Organisation der Versuchstiere, chronische, jahrelang dauernde Exzesse beim Menschen, die Gewöhnung an das Gift und andere sind daran schuld. Nichtsdestoweniger haben die erwähnten Experimente zur Klärung der Frage von der schädlichen Wirkung des Rauchens viel beigetragen. Man darf nur nicht vergessen, dass wir in unseren klinischen Beobachtungen in der Regel mit der ersten Periode der Wirkung, d. h. mit der Erregung und nicht mit Lähmungserscheinungen zu tun haben. Was die funktionellen Störungen des Herzrhythmus anlangt, so finden sie in der Wirkung des Nikotins auf den sympathischen Nerv und den N. vagus eine genügende Erklärung. Ob aber die für Raucher charakteristischen Extrasystolen nur durch abnorme Innervationsbedingungen in den motorischen Fasern des Herzens, oder durch veränderte Leistungsfähigkeit des Herzmuskels (neurogen oder myogen) bedingt sind, lässt sich auch auf Grund der neuesten, sehr genauen elektrodiagraphischen Untersuchungen nicht endgültig entscheiden.

Auf Grund zahlreicher klinischer Beobachtungen darf man schliessen, dass in der Mehrzahl der Fälle, wo die Extrasystolen nicht konstant vorkommen, wo keine Zeichen von Herzinsuffizienz vorhanden sind und das Alter der Patienten nicht zu vorgerückt ist, wo schliesslich eine neuropatische Konstitution vorliegt, die Ursachen der Extrasystolen in Störungen der Herzinnervation sensu strictiori gelegen ist. Es ist ja eine bekannte Tatsache, dass gesteigerter Blutdruck im arteriellen System zur Ursache für die Entstehung von Extrasystolen (Knoll, Hering) und dank vermehrter Herzarbeit für eine Spannungszunahme des Herzmuskels werden kann. Dadurch entsteht der Reiz, welcher oft prämature Muskelkontraktionen auslöst. Man kann diese Erscheinung bei Tieren künstlich durch Steigerung der Widerstände mittels Kompression grösserer arterieller Stämme und beim Menschen durch Darreichung von Digitalis hervorrufen.



Obwohl Nikotin durch Kontraktion der Gefässe eine Steigerung des Blutdruckes verursacht, so ist diese doch nicht so beträchtlich, dass dadurch Extrasystolen entstehen. Was die bei Rauchern nicht konstant sondern von Zeit zu Zeit vorkommende Arhythmie betrifft, so muss man die Ursache dafür, ebenso wie für die Intermissionen, in Innervationsstörungen suchen. Wir haben früher zu den funktionellen Störungen die sogenannte falsche Angina pectoris gerechnet. Wie entsteht diese?

Ihre Ursache ist zweifellos in einem durch Nikotin verursachten Krampf der Koronararterien gelegen, mit anderen Worten in einer Erregung der vasomotorischen Nerven. Dieser Krampf ruft eine Verengerung des Lumens und Anämie des Herzmuskels hervor, folglich schafft Nikotin dieselben Bedingungen, bei welchen die gewöhnliche Angina pectoris entsteht. Da die Wandungen der Koronarien, namentlich die Media, in Fällen von falscher Angina ihre vitalen Eigenschaften nicht verloren haben, da ihre Muskelfasern intakt, so sind die Aeusserungen der vasomotorischen Einflüsse sehr gewaltig. Auf diese Weise ruft das Nikotin, ebenso wie rein nervöse Faktoren, namentlich Gemütsbewegungen, oft sehr lästige Anginaanfälle hervor, welche den Kranken und seine Umgebung höchst beunruhigen.

Gehen wir jetzt zur Pathogenese der wahren Angina pectoris über. Diese entwickelt sich entweder aus der eben besprochenen falschen Angina oder ganz selbständig. Die erste Entstehungsweise kommt bei Frauen häufiger vor als bei Männern. Es sind ihr dieselben Symptome wie der durch andere Ursachen entstandenen Angina eigen, auch das wichtigste, dass sie hauptsächlich durch Bewegung, physische Ermüdung hervorgerufen wird.

Obwohl wir bis jetzt nicht über autoptische Befunde verfügen, welche die Entwicklung der Koronarsklerose bei Rauchern, bei welchen andere ätiologische Momente nicht mitgewirkt haben, aufzuklären imstande wären, so beweisen doch die oben besprochenen Veränderungen (Otto, Zebrowski) in Herzmuskeln und Gefässen bei Tieren nach länger dauernder Nikotindarreichung unzweideutig, dass beim Menschen dasselbe vorkommen kann. Die Ursache der sklerotischen Veränderungen ist vor allem in einer toxischen Wirkung des Nikotins auf die Gewebselemente zu suchen, und zwar auf die elastischen und muskulösen Elemente der Media. Dadurch kommt es zu ihrer Atrophie mit konsekutiver Wucherung von Bindegewebe. Ausserdem können Aenderungen der Spannung der Gefässwand, namentlich eine durch vasomotorische Einflüsse bedingte Zunahme derselben, ebenfalls zur Entstehung der Arteriosklerose beitragen. Es ist schliesslich möglich, dass gewisse Störungen in der Tätigkeit der Drüsen mit sogenannter innerer Sekretion, welche zweifellos bei länger dauerndem Gebrauche von Nikotin, das auf alle Zellen des vegetativen Lebens so deutliche Wirkung ausübt, zustande kommen muss, in der Aetiologie der Sklerose bei Rauchern auch eine gewisse Rolle



spielen. Unsere Statistik liefert beredte Beweise für die geäusserten Ansichten. Die zahlreichen Fälle von Angina pectoris bei Leuten, welche sich Exzessen im Rauchen hingegeben haben, können nur durch Sklerose der Ernährungsgefässe des Herzens, zu welchen das Nikotin, wie erwähnt, gewissermassen eine spezifische Affinität zu besitzen scheint, erklärt werden. Es gibt Autoren, die die Möglichkeit einer solchen Pathogenese der Angina pectoris in Frage gestellt haben. Huchard scheint der erste gewesen zu sein, welcher in der Frage der durch Nikotingebrauch verursachten Koronarsklerose für diese Annahme Stellung genommen hat.

Die Nikotinangina zeichnet sich durch gewisse Eigentümlichkeiten aus. Sie gibt im allgemeinen eine bessere Prognose als andere Formen, aber diese ist selbstverständlich schlechter als bei der funktionellen Angina (Pseudoangina). Ich habe selbst Fälle beobachtet, wo nach dem Aufgeben des Rauchens die Anfälle vollständig aufgehört haben. In der Regel schwinden die stenokardischen Schmerzen nicht sofort, sondern nach einer gewissen Zeit und treten manchmal von neuem mit grosser Heftigkeit auf, wenn der Kranke nach längerer Pause zu seinen alten Gewohnheiten zurückkehrt. Manchmal ist der erste Anfall von Angina bei Rauchern mit einer Aenderung der Tabaksorte, z. B. einer schwächeren auf eine stärkere, oder mit dem Uebergange von Zigaretten zu Zigarren verbunden.

Ausser der Einwirkung auf die Gefässe wirkt Nikotin zweifellos auch auf die Muskelfasern des Herzens selbst ein, führt zur Atrophie derselben mit konsekutiver Wucherung von Bindegewebe, wie das bei nikotinvergifteten Kaninchen (Otto) festgestellt wurde. Es soll darauf hingewiesen sein, dass degenerative Veränderungen des Herzens bei Rauchern oft mit Arhythmia perpetua verbunden sind, was wahrscheinlich mit Ueberleitungsstörungen im Hisschen und Tawaraschen Bündel im Zusammenhang steht.

Ich habe auch Frauen mit Hypertrophie und Dilatation der linken Herzkammer und hohem Blutdruck beobachtet, bei welchen man ausser Exzessen im Rauchen gar keine anderen Ursachen der Erkrankung herausfinden konnte. Es ist möglich, dass dann die kleinen Gefässe der Bauchhöhle sklerotisch werden oder Störungen in der Tätigkeit der innersekretorischen Drüsen, die gewaltigen Einfluss auf den Blutdruck ausüben, zustande kommen. Da die Frage des Blutdrucks bei Rauchern schon aufgerollt wurde, so muss gesagt werden, dass sich dieser nicht immer gleich verhält. Bei funktionellen Störungen ist der Blutdruck in der Regel gesteigert durch Erregung vasomotorischer Nerven; diese Steigerung dauert aber nicht lange und erreicht nicht übermässig hohe Grade dank einer regulatorischen Tätigkeit der Kompensationsapparate, namentlich der Bauchhöhle, speziell bei jüngeren Leuten. In Fällen reiner Angina pectoris, welche nicht durch Nierenaffektionen oder Sklerose anderer Gefässterritorien (ausser den Koronararterien) kompliziert sind,

ist der Blutdruck in der Regel normal oder gar oft gesunken. *Zuweilen* steigt der Blutdruck während des Anfalls.

Was das Alter der Kranken mit den beschriebenen, speziell organischen Zirkulationsstörungen betrifft, so werden vorzugsweise unter Männern Leute zwischen dem 45. und 55. Lebensjahre, d. h. dem Alter der Arteriosklerose im allgemeinen, befallen. Bei Frauen werden die durch das Rauchen hervorgerufenen Störungen etwas früher beobachtet: von 40 Jahren an und speziell während des Klimakteriums. Man darf sagen, dass die Symptome des Nikotinismus nach dem 60. Lebensjahre seltener auftreten. Wer diese Lebensperiode ohne üble Folgen des Rauchens überschritten hat, ist gewissermassen für die Zukunft vor der schädlichen Wirkung des Rauchens gesichert.

Wir haben in der Einführung unserer Arbeit von den Meinungsdifferenzen, welche über die Schädlichkeit des Rauchens für den Organismus herrschen, gesprochen. Auf Grund unserer Statistik sehen wir uns zu dem Schlusse berechtigt, dass unmässiges Rauchen für das Herz und die Gefässe sehr schädlich ist. Dazu muss ich nur bemerken, dass in unseren Berechnungen die funktionellen Störungen nicht mitgerechnet sind; wenn wir auch diese berücksichtigt hätten, wäre der Prozentsatz viel höher ausgefallen.

Würden wir aus den angeführten Zahlen einen gewissen Teil von Beobachtungen streichen, deren Aetiologie nicht ganz sicher erscheint, so würden auch in diesem Falle die Prozentsätze recht hoch ausfallen; jedenfalls darf man sie nicht gering schätzen. Es muss übrigens hervorgehoben werden, dass wir uns auf eigenes statistisches Material stützen, wo jeder Fall genau klinisch untersucht, kritisch geschätzt und notiert wurde. Gewiss wäre es zweckmässig, wenn man zur Feststellung des schädlichen Einflusses des unmässigen Rauchens auch den umgekehrten Weg einschlagen könnte, d. h. berechnen, was für ein Prozentsatz unter den Rauchenden keinerlei Störungen von seiten des Zirkulationsapparates aufweist und insbesondere nicht von Arteriosklerose befallen ist.

Zu einer solchen Aufgabe konnten das Material nicht Krankenhäuser liefern sondern Staats- oder Privatinstitutionen, welche eine grosse Zahl von Beamten aus der mittleren Schicht der städtischen Bevölkerung, in der das Rauchen sehr verbreitet ist, beschäftigen.

Bouchard hat in seinem Werke über retardierten Stoffwechsel einen ähnlichen Weg eingeschlagen, um die Verwandtschaft zwischen gewissen pathologischen Zuständen (Affinité morbide) zu beweisen. Aus seinen Berechnungen geht hervor, dass Angina pectoris 43 mal so häufig bei Rauchern vorkommt wie bei Nichtrauchern.

Zum Schluss muss noch der häufig gemachte Vorwurf gewürdigt werden, dass bei der grossen Verbreitung des Rauchens die Fälle von Nikotinvergiftung viel häufiger vorkommen würden, wenn das Rauchen



wirklich so schädlich wäre. Man hört ja ähnliche Behauptungen auch von dem Alkohol, obwohl exakte wissenschaftliche Untersuchungen ihn für ein Gift für den Organismus und zwar ein schädlicheres als Nikotin betrachten. Es gibt zwar Leute, die, trotzdem sie sich grossen Trinkexzessen ergeben, ein hohes Alter erreichen und dank ihrer staunenswerten Widerstandsfähigkeit gar keine Beschwerden haben. Solche Leute gehören aber zu den Ausnahmen. Dasselbe gilt für das Nikotin. Die Widerstandsfähigkeit der Zirkulations- und Nervenapparate, die Leistungsfähigkeit der Regulationsmechanismen wirkt den schädlichen Folgen des Rauchens entgegen. Ausserdem muss man die Anpassungsfähigkeit des Organismus an schädliche Einflüsse berücksichtigen, welche auch bei anderen Vergiftungen, wie z. B. Arsenik, Opium zur Geltung kommt, derzufolge die Zellen des Organismus gewissermassen unempfindlich gegen derartige Reize werden. Gewiss, solche Angewöhnung hat gewisse Grenzen, deren Ueberschreiten lebensgefährliche Vergiftungserscheinungen zu Folge hat. Man muss schliesslich auch bedenken, dass nicht bloss die Menge des gerauchten Tabaks, seine Sorte und die Form, in welcher er geraucht wird, sondern auch die Art des Rauchens, das Verschlucken des Rauches, das Rauchen der ganzen Zigarette und Zigarre oder nur eines Teiles von Bedeutung sind. Es ist ja sicher, dass sich in dem dem Munde zugekehrten Ende der Zigarette oder Zigarre der grösste Teil des Nikotins und, wie es scheint, noch anderer für den Organismus schädlicher Stoffe ansammelt. Es spielt noch der Umstand eine Rolle, ob man nüchtern oder nach dem Essen, in einem grossen gelüfteten Zimmer oder in einem kleinen Raume, in einer durch den Tabakrauch anderer Rauchenden gefüllten Atmosphäre raucht.

Starkes Rauchen wirkt überhaupt schlecht auf den Organismus; aber diese Wirkung ist besonders ausgesprochen bei Kranken mit Klappenfehlern oder Degeneration des Herzmuskels in der Periode der Insuffizienz. Ich habe Patienten dieser Kategorie gesehen, bei welchen, nachdem sie das Rauchen aufgegeben hatten, eine monatelang dauernde Atemnot, ein durch den Reiz des Rauches verursachter Husten aufhörte und der Appetit sich hob, wodurch der Gesundheitszustand sich auffallend besserte.

Wie soll man das Rauchen überhaupt beurteilen und ist seine rücksichtslose Bekämpfung angezeigt? Gewiss, der Tabak ist für den Organismus nicht unbedingt notwendig, denn er dient nicht zu unserer Ernährung; deshalb sollte man Leute, insbesondere die Jugend, vor seinem Gebrauche warnen. Die Gefahr liegt darin, dass man, wie bei den sogen. Genussmitteln (Schnaps, Kognak, Bier, Wein), die Grenze der Mässigkeit leicht überschreitet und sich leicht Exzessen ergibt, welche besonders schwächere, neuropathisch, arthritisch oder tuberkulös veranlagte Organismen leicht zugrunde richten.

Wenn aber das vollständige Rauchverbot, ebenso wie bei anderen Genussmitteln, nicht gut durchführbar ist, da bei den Bedingungen unseres



Kulturlebens die Menschheit, strenger genommen ihr Nervensystem gewisser mild erregender und beruhigender Reize bedarf, so wird es die Aufgabe der Aerzte sein, über die Beschränkung dieser Reizmittel zu wachen, sie zu gestatten oder abhängig von dem individuellen Zustande des Patienten vollständig zu verbieten.

Bei der Beurteilung der schädlichen Wirkung des Rauchens auf den Organismus muss man noch den Umstand berücksichtigen, dass es in der Regel mit anderen Schädlichkeiten gepaart vorkommt, wie Abusus in Baccho et Venere, Hasardspielen, geistige Ueberanstrengung, Gemütsbewegungen, Schlafmangel, sitzende Lebensweise usw.

Dort, wo beunruhigende Erscheinungen von seiten des Zirkulations- oder Nervensystems zutage treten, darf man mit dem Rauchverbot nicht zögern. Am leichtesten gelingt dies während einer fieberhaften Erkrankung, denn die Kranken haben kein Bedürfnis zu rauchen; zuweilen ist ihnen das Rauchen auch nach dem Aufhören des Fiebers, in der Rekonvaleszenz, gleichgültig. Vollständiges Aufgeben des Rauchens ist für einen leidenschaftlichen Raucher eine schwere Aufgabe und fordert starken Willen; es ruft eine ganze Reihe lästiger Erscheinungen von seiten des Nervensystems, wie z. B. Unruhe, Schlaflosigkeit, allgemeine Reizbarkeit, Magenstörungen, Appetitverlust, Apathie, Unfähigkeit zur geistigen Arbeit, was häufig zur Ursache der Wiederaufnahme des Rauchens wird, hervor. Einen analogen Zustand sieht man bei Säufern, nachdem sie alkoholische Getränke aufgegeben haben. Nach einigen oder mehreren Tagen solcher, sozusagen, Qual, kehrt alles zur Norm zurück. Eine allmähliche Abgewöhnung vom Rauchen ist für den Kranken weniger peinlich; sie ist aber nicht so sicher, denn der Raucher wird leicht von neuem zum Opfer seiner Leidenschaft.

Leuten, welche sich nicht entschliessen können, das Rauchen aufzugeben, kann man raten, nikotinfreien Tabak zu rauchen. Durch Einwirkung von Säuren auf den Tabak oder schon fertige Zigaretten oder Zigarren kann man ihren Nikotingehalt um 50 bis 75 pCt. reduzieren. Obwohl für einen wahren Raucher ein solches Surrogat den reinen Tabak nicht ersetzen kann, so befriedigt es doch weniger wählerische Raucher und vermindert die üblen Folgen der Vergiftung.

Zum Schlusse noch einige Worte: Im ganzen Tier- und Pflanzenreiche, sogar in der leblosen Materie, waltet unerbittlich der Kampf ums Dasein, und Sieger bleibt der stärkste; wir müssen folglich um unsere physische und geistige Gesundheit besorgt sein, wir müssen die Lebensfähigkeit und Tüchtigkeit des Organismus stärken. Deshalb ist es unsere Pflicht in der Gesellschaft, insbesondere bei der anwachsenden Jugend, allerlei eingewurzelte üble Gewohnheiten, wie unmässiges Rauchen, Gebrauch von alkoholischen Getränken, welches noch andere Schädlichkeiten mit sich bringt, zu bekämpfen, damit unsere Herzen nicht nur zu momentanen Opfern, sondern auch zur systematischen ausdauernden Arbeit fähig seien.



Literatur.

1) Cl. Bernard, Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses. Paris 1857. — 2) Frankl-Hochwart (Wien), Die nervösen Erkrankungen der Tabakraucher. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 49. — 3) Fröhlich, Die Toxikologie des Tabakrauches und des Nikotins. Ebenda. — 4) Max Herz, Ueber die Aetiologie der Arteriosklerose. Ergebnisse einer Rundfrage. — 5) Langley and Anderson, The Journal of Physiology. Vol. 13. p. 460. — 6) Lehmann, Arch. f. Hygiene. 1908. Bd. 68. — 7) C. Pezziet et A. Clerc, Sur quelques troubles du rythme cardiaque, provoqué chez le chien par la nicotine. Journal de physiologie et pathologie générale. 1913. — 8) Germain Sée, Thérapeutique physiologique du coeur. 1893. T. II. — 9) Traube, Versuche über den Einfluss des Nikotins auf die Herztätigkeit. Gesammelte Beiträge. Bd. 1. S. 302 u. 303. — Polnische Arbeiten: 10) Galecki, Chronische Nikotinvergiftung. Zdrowie 1903. — 11) W. Szokalski, Ueber die Wirkung des Tabaks auf den tierischen Organismus und die Hygiene der Raucher. Ateneum 1881. — 12) C. Otto, Anatomische Veränderungen im Herzen nach Nikotin. Medycyna. 1912. — 13) Zebrowski, Ueber den Einfluss des Einatmens des Tabakrauches auf Tiere. Przegląd lekarski. 1908. — 14) Zulinski, Ueber die Wirkung des Tabakrauches auf den menschlichen und tierischen Organismus. Przegląd lekarski. Krakau 1884. — 15) T. Dunin, Ueber die Aetiologie der Arteriosklerose. Medycyna. 1907.



XXI.

Aus der priv. Klinik von DDr. S. Grosglik, R. Hertz und A. Landau in Warschau.

Klinische Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit des Pankreas.

I. Mitteilung.

Ueber das Regurgitieren des Duodenalinhaltes in den Magen. — Ueber die Sondierung des Duodenums. — Ein Fall mit herabgesetzter äusserer Sekretion des Pankreas bei erhaltener innerer Sekretion.

Von

Anastazy Landau und **Adolf Rząśnicki.**

Die Fortschritte der klinischen Diagnostik kommen auf zwei Wegen zustande: einerseits wird der Inhalt der Diagnose bei längst bekannten Krankheitszuständen durch Berücksichtigung des funktionellen Faktors, welcher bei Erkrankungen des Herzens, der Nieren, der Leber und anderer Organe als dem anatomischen Faktor ebenbürtig anerkannt wird, vertieft; andererseits wird das Gebiet der Diagnostik erweitert, indem sie sich jener Organe bemächtigt, welche noch vor kurzem unserem diagnostischen Können entweder durch ihre verborgene Lage, oder wegen mangelnder Kenntnis ihrer physiologischen Tätigkeit ganz unzugänglich waren. Zu solchen Organen gehört zweifellos die Bauchspeicheldrüse. In der Tiefe der Bauchhöhle retroperitoneal gelegen und vorn durch verschiedene Abschnitte des Verdauungskanals, die mit festem, flüssigem und gashaltigem Inhalte gefüllt sind, bedeckt, liefert die Bauchspeicheldrüse bei palpatorischer Untersuchung keineswegs reichliche Ausbeute, so dass wir zuweilen ziemlich grosse Tumoren dieses Organs nicht direkt durch Palpation, sondern indirekt durch logische Beweisführung dank Drucksymptomen auf die nebenliegenden Organe diagnostizieren müssen. Unsere Lage ist noch viel schlimmer, wenn wir mit anderen krankhaften Prozessen des Pankreas, namentlich mit akuten und chronischen entzündlichen Prozessen, Blutergüssen usw. zu tun haben. In diesen Fällen sind die Ergebnisse der Palpation in der Regel sehr gering, und der einzige Weg, welchen man einschlagen muss, um zur richtigen Diagnose zu gelangen, ist die Prüfung der Pankreasfunktion, welche bekanntlich in innerer und äusserer Sekretion besteht. Diese zweifache Funktion der Bauchspeicheldrüse erschwert die Funktionsprüfung beträchtlich, denn die äussere und innere Sekretion, die von verschiedenen Teilen des



Drüsenparenchyms abhängig sind, können gesondert krankhafte Veränderungen aufweisen, ebenso was ihre Intensität wie auch die Zeit ihres Auftretens anbetrifft. Es ist ja bekannt, dass die Langerhansschen Inseln, welche für die innere Sekretion des Pankreas bestimmend sind, tiefe Veränderungen aufweisen und schweren Diabetes hervorrufen können, während die äussere Funktion, wenigstens scheinbar, keine nennenswerten Störungen aufweist. Wir sagten „scheinbar", denn die Methoden zur Prüfung der Leistungsfähigkeit der Bauchspeicheldrüse werden erst in den letzten Jahren bearbeitet und festgestellt.

In den vorliegenden Untersuchungen haben wir uns ausschliesslich auf die äussere Sekretion des Pankreas beschränkt.

Die in solchen Untersuchungen angewandten Methoden sind zweierlei: 1. Entweder führen wir in den Verdauungstraktus gewisse Substanzen ein und bestimmen, ob und in welchem Grade sie unter dem Einflusse des Pankreassaftes verändert wurden, oder 2. wir sind bestrebt, das Pankreassekret zu erhalten und in diesem das Vorhandensein von spezifischen Fermenten nachzuweisen.

Der Ausnutzungsversuch, d. h. die genaue Untersuchung der im Verdauungstraktus geleisteten Verdauungsarbeit mit eingehender Berücksichtigung der Zu- und Ausfuhr, hat als klinische Methode der Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Pankreas wenig Anhänger gefunden, denn er fordert einerseits die Kenntnis recht komplizierter chemischer Methoden und andererseits — viel Zeit. Wollen wir uns aber in einem solchen Versuche nach dem Vorschlage Ehrmanns nur auf die makro- und mikroskopische Stuhluntersuchung beschränken und nur auf Grund dieser Inspektion über die Kreato- und Steatorrhöe urteilen, so werden unsere Schlüsse nie von gewissen Restriktionen und Vorwürfen über ihre Zuverlässigkeit freibleiben. Zu derselben Kategorie gehört die Sahlische Glutoidprobe und die Schmidtsche Kernprobe. Das Ergebnis der Probe mit Glutoidkapseln, welche mit Jodoform oder Salol gefüllt sind, hängt ausser der guten Funktion des Pankreas noch von vielen extrapankreatischen Faktoren ab, nämlich von: 1. der guten motorischen Funktion des Magens, 2. der Gewissheit, dass der Magen selbst die Kapsel nicht verdauen wird, 3. guter Resorption des Jodoforms oder rascher Aufspaltung des Salols, 4. guter sekretorischer Tätigkeit der Nieren. Aus dem Gesagten folgt, dass die Sahlische Probe als erforderliche Ergänzung anderer Methoden der Funktionsprüfung des Pankreas betrachtet, aber selbst nicht als massgebend angesehen werden kann. Dasselbe kann von der Probe nach Schmidt mit Seidebeutelchen, welche mit in Alkohol gehärteten Fleischstückchen gefüllt werden, sagen; denn bei gesteigerter peristaltischer Darmmotilität können die Kerne trotz genügender Leistungsfähigkeit des Pankreas nur deshalb unverdaut bleiben, weil die Beutelchen rascher als in der Norm den Darm durchwandern; andererseits ist es unmöglich, beim Verweilen der



Beutelchen im Darm mehr als 24 Stunden den Einfluss der Fäulnis auf den Kernschwund des Fleisches auszuschliessen.

Wir gehen jetzt zur Uebersicht der Methoden, welche den Zweck haben, das Vorhandensein der Pankreasfermente in verschiedenen Abschnitten des Verdauungstraktus festzustellen, über.

Die Müllersche Methode beruht auf dem Nachweis proteolytischer Fermente im Stuhle, welche Eiweiss in alkalischem Medium verdauen. Zu diesem Zwecke dienen entweder Serumplatten (Jochman-Müller), auf welchen ein Tropfen der die tryptischen Fermente enthaltenden Fäzesémulsion im Brutschrank eine Dellenbildung hervorruft, oder die Fuld-Grosssche Kaseinmethode, von welcher noch weiter unten die Rede sein wird. Der feste Stuhl enthält unter gewöhnlichen Umständen gar keine oder nur wenig tryptische Fermente, da sie in der Regel im Dickdarm durch Fäulnis, Resorption oder andere Faktoren verschwinden. Aus diesem Grunde muss man den unteren Darmabschnitt vor der Untersuchung gründlich reinigen und nach der Darreichung einer Mahlzeit (150 g Fleisch mit Kartoffeln) dem Untersuchten ein Abführmittel geben, damit der Stuhl flüssig wird. Die Unmöglichkeit, die Versuchsanordnung vollständig einheitlich zu gestalten, bringt es mit sich, dass die Ergebnisse dieser Methode nicht als ganz sicher gelten können. Schlecht gelangt nach einer ganzen Reihe von Versuchen schliesslich zu dem Schluss, dass nur grosse Trypsinmengen in den Fäzes für eine normale Pankreasfunktion beweisend sind, kleine Fermentmengen aber keineswegs krankhafte Störungen dieses Organs ausschliessen (tryptische Verdauung in Verdünnungen von 1 : 1 bis 1 : 5). Orlowski zieht aus seinem umfangreichen Material den Schluss, dass der Nachweis tryptischen Fermentes im Stuhle eine empfindlichere Methode sei als der Nachweis pankreatischer Fermente im Mageninhalt, sagt aber dabei, er betrachte das Fehlen der Proteolyse in den Fäzes nicht für gleichbedeutend mit dem Fehlen pankreatischer Fermente im Verdauungskanal.

Man kann nach pankreatischen Fermenten nicht bloss in den Fäzes, sondern auch im Mageninhalt suchen. Als erste haben Boas und Tschlenow mittels Magensonde nüchtern oder nach Ausspülung des Magens mit 1 proz. Sodalösung einen Inhalt herausbefördert, in welchem pankreatische, eiweiss- und fettzersetzende Fermente nachgewiesen wurden; bei den untersuchten Personen wurden vor der Sondeneinführung in horizontaler Lage das rechte Hypochondrium zwischen der Mamillar- und Parasternallinie massiert. Später hat Pawlow bei seinen Versuchen an Hunden mit Fisteln des Verdauungstraktus gelegentlich bemerkt, dass Einführung von Oel in den Magen die Ausscheidung eines Sekrets verursache, welches ein Gemenge von Galle und Pankreassaft darstellt. Mit der eingehenden Prüfung dieser Erscheinung hat sich im Pawlowschen Laboratorium Boldyreff beschäftigt, welcher feststellen konnte, dass der Pankreassaft aus dem Duodenum nicht nur nach dem Jejunum



fliesse, sondern dass ein kontinuierlicher mehr oder minder rascher Strom auch in antiperistaltischer Richtung in den Magen gelange.

In den Versuchen von Boldyreff an Fistelhunden (nur zwei Versuche wurden am Menschen ausgeführt) rief Einführung von 100—200 ccm reinen oder mit Fettsäuren vermengten Olivenöls oder 0,5 proz. Salzsäurelösung einen kontinuierlichen Strom des Duodenalsaftes in den Magen hervor. Für klinische Zwecke nutzte die Boldyreffschen Versuche als erster Volhard durch Anwendung eines Oelprobefrühstücks aus.

Der Versuchsperson wurden nüchtern durch die Magensonde 200 ccm Olivenöl eingegossen, und nach einer halben Stunde konnte man aus dem Magen 50—100 ccm Olivenöl, mit einer Flüssigkeit vermengt, welche sich leicht von dem auf der Oberfläche sich sammelnden Oel trennen liess, hinausbefördern. In dieser Flüssigkeit, welche oft mit Schleim oder Galle vermengt war, konnte man die pankreatischen Fermente, von welchen man fast ausschliesslich dem proteolytischen die Aufmerksamkeit schenkte, nachweisen. Volhard konnte mittels Probefrühstücks die pankreatischen Fermente im Mageninhalt in 86 pCt. der untersuchten Fälle (9 unter 11) nachweisen, Faubel in 70pCt., Lewinski in 70pCt., Orlowski in 80 pCt. (68 unter 84), Molnar in 96 pCt.

Lewinski hat versucht, den Prozentsatz der positiven Ergebnisse durch Darreichung je eines halben Teelöffels Magnesiae ustae vor und 20 Minuten nach dem Olivenöl zu vergrössern. Er ging dabei von der Voraussetzung aus, dass das Vorhandensein der freien HCl im Magen, worüber übrigens noch später unten die Rede sein wird, den Zufluss des Duodenalsaftes in den Magen hemme; durch diese Modifikation erreichte Lewinski positive Ergebnisse in 100 pCt. Die Ansicht Lewinskis wird von Orlowski nicht geteilt, bei welchem unter dem Einflusse von Magnesia die Zahl der positiven Ergebnisse von 63 nur auf 79 pCt. gestiegen war. Koziczkowski konnte unter 37 Fällen, bei welchem nach der Darreichung von Olivenöl allein der Mageninhalt keine tryptischen Fermente enthielt, nach der Anwendung der Lewinskischen Modifikation in 29 Regurgitieren von Duodenalsaft in den Magen nachweisen; diese Fälle betreffen meistens Patienten mit Magensaftfluss und Hyperazidität.

Obwohl der Nachweis tryptischer Fermente im Mageninhalt nach Oeldarreichung uns für die Diagnose der Pankreasaffektionen sehr behilflich sein kann, so hat doch diese Methode bis jetzt keinen grösseren Anwendungskreis gefunden, und zwar unserer Ansicht nach aus zwei Gründen. Vor allem sind wir nicht sicher, ob das Fehlen der Pankreasfermente im Mageninhalt sogar nach Darreichung von Oel mit Magnesia mit Pankreasachylie identifiziert werden darf, und zweitens ist die wiederholte Sondeneinführung zweifellos umständlich.

Ausser dem Nachweise der tryptischen Fermente im Stuhl und Mageninhalt sind wir seit kurzem imstande, dank der Einhornschen



Sonde direkt ins Duodenum einzudringen, und der Inhalt des letzteren kann auf das Vorhandensein spezifischer Fermente untersucht werden; über den Wert der Technik der Duodenumsondierung kommen wir noch weiter unten zu sprechen.

Unsere eigenen Untersuchungen, welche an etwa 50 Personen ausgeführt waren, hatten den Zweck, die Frage zu klären, ob die experimentell durch Boldyreff festgestellte Tatsache, nämlich das Regurgitieren von Duodenalsaft in den Magen, ausschliesslich nach Olivenöldarreichung zustande komme, oder eine mehr konstante Erscheinung darstelle, welche auch nach gewöhnlichem Probefrühstück nachweisbar ist.

Dieser Feststellung würde eine ausserordentlich grosse Bedeutung zukommen, denn wir wären imstande, durch die Darreichung eines gewöhnlichen Probefrühstücks, d. h. durch einen überall eingeführten Eingriff uns sogleich über den Zustand des Magens und der Bauchspeicheldrüse zu orientieren. Diese Frage war in der Literatur fast gar nicht diskutiert. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung hat ausschliesslich Orlowski durchgeführt, welcher in seinen Untersuchungen in 50 pCt. der Fälle im Mageninhalt Trypsin nachweisen konnte. Unter anderen Autoren finden wir nur bei Koziczkowski die gelegentliche Bemerkung, dass das gewöhnliche Probefrühstück bei dem Trypsinnachweis weniger sichere Ergebnisse liefere, als das Oel- oder Sahnefrühstück.

Wir haben insgesamt nüchtern und nach Probefrühstück 68 Untersuchungen ausgeführt, wobei wir ausser der üblichen Untersuchung des Mageninhalts (Gesamtmenge, Gesamtazidität, freie HCl usw.) noch den Pepsin-, Trypsin- und Diastasegehalt bestimmten und makroskopisch nach Gallebeimengung fahndeten. Pepsin und Trypsin wurden nach der Fuld-Grossschen Methode mittels 1 proz. neutraler Kaseinsuspension (Neuberg) bestimmt. Wir wollen hier nicht eingehend die Methode besprechen, welche in dem zitierten Lehrbuch zu finden ist, es sei nur erwähnt, dass die Trypsinbestimmung auf folgende Weise ausgeführt wurde: In einer Reihe von Probierröhrchen, welche je 2 ccm neutraler Kaseinsuspension enthielten, brachten wir 2,1, 0,8, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01 ccm Mageninhalt, im Voraus mit 0,5 proz. Sodalösung neutralisiert; nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank wurden in jedes Röhrchen 6 Tropfen 1 proz. Essigsäurelösung in 50 proz. Alkohol gebracht; die durch Essigsäure hervorgerufene Trübung wies auf Vorhandensein von unverdautem Eiweiss hin. Als Einheit wurde die Trypsinmenge angenommen, welche 1 ccm Kasein in einer Stunde verdaut. Die Berechnung wird nach der Formel $T = \frac{1,2}{x}$ [1]) ausgeführt, gemäss dem Gesetz

1) x ist die kleinste Saftmenge, welche 2 ccm Kasein noch vollständig verdaut.



des direkten Proportionsverhältnisses, welchem die Trypsinverdauung folgt. Der Pepsingehalt wurde in analoger Weise wie Trypsin bestimmt und berechnet. Gemäss dem Vorschlage von Sahli untersuchten wir auf Pepsin den unverdünnten Magensaft; nur beim Fehlen freier HCl fügten wir $^{1}/_{10}$ normaler HCl bis zur deutlichen Reaktion mit Kongopapier (0,2 prom. Säure) hinzu. Bei der Berechnung des Pepsingehaltes richteten wir uns nicht nach dem Schütz-Borisowschen Gesetz, nach welchem sich die Verdauungsprodukte zueinander wie Quadratwurzeln der Pepsinmengen verhalten, sondern nach geradem Proportionsverhältnis, denn Sahli hat vor einigen Jahren nachgewiesen, dass bei der Anwendung von Methoden, in welchen die Verdauungsgrenze (Grenzmethoden) bestimmt wird, und in welchen die Verdauungsprobe auf einen kurzen Zeitraum berechnet wird (und unsere Methode entspricht diesen beiden Forderungen), der Pepsingehalt nach dem Gesetz der geraden Proportionalität berechnet werden soll. Wir haben in dem durch 5 proz. Sodalösung neutralisierten oder schwach alkalisch (auf Lackmus) gemachten Magensaft ausser Trypsin noch den Diastasegehalt nach der Wohlgemuthschen Methode bestimmt.

Um die durch Mageninhaltsuntersuchungen ermittelten Daten über die Leistungsfähigkeit des Pankreas mit den im Duodenum herrschenden Bedingungen, welche uns direkt einen Begriff über die äussere Sekretion der Bauchspeicheldrüse liefern, zusammenzustellen, haben wir in einer Reihe von Fällen die Einhornsche Sonde eingeführt und den erhaltenen Inhalt auf seinen Trypsin- Diastase- und Lipasegehalt geprüft.

Wir gehen jetzt zur eingehenden Besprechung der ermittelten Resultate über. Wir streifen nur kurz die Frage des Diastasegehaltes, denn wir behalten uns dies für unsere nächste Mitteilung vor. Hier sei nur erwähnt, dass wir bei 61 Untersuchungen Diastase in Spuren bis zu 13 Einheiten in 58 pCt. aller Fälle nachweisen konnten; die Fälle mit fehlender HCl enthielten mehr Diastase (von 2,3 bis 13 Einheiten), unter 50 Fällen mit freier HCl war das Ergebnis vollständig negativ in 50 pCt., in 24 pCt. wurden Spuren dieses Fermentes nachgewiesen, und in 26 pCt. schwankte die Diastasemenge von 1 bis 7 Einheiten.

Wie oft kommt unter normalen Verhältnissen das pankreatische proteolytische Ferment im Mageninhalt vor, und in welchem Masse kann Regurgitieren des Duodenalinhalts in den Magen für die Diagnose der sekretorischen Tätigkeit des Pankreas herangezogen werden? Unter 64 Untersuchungen (8 mal nüchterner Inhalt und 56 mal nach Probefrühstück) haben wir in 85 pCt. das tryptische Ferment nachweisen können, wir hatten folglich nur in 15 pCt. ein negatives Ergebnis. Wenn wir von der Gesamtmenge noch 19 solcher Fälle (30 pCt.) in Abzug bringen, in welchen nur Spuren von Trypsin oder geringere Mengen als eine Einheit vorhanden waren, so bleiben 55 pCt. der



Fälle übrig, in welchen der Trypsingehalt zwischen 1 und 50 Einheiten schwankte. Ein flüchtiger Blick auf die Tafel 1 überzeugt, dass für die Anwesenheit von Trypsin im Magensaft und seine Menge der Säuregrad massgebend ist. Nur in einem Falle enthielt der Magensaft trotz des Fehlens freier HCl kein Trypsin; in der Gesamtmenge von 13 Fällen mit fehlender freier HCl waren 12 positive Ergebnisse der Trypsinprüfung.

Den reichlichsten Trypsingehalt (11—50 Einheiten) weisen Fälle (Nr. 4, 6, 11 und 17) mit alkalischem oder äusserst schwachsaurem Mageninhalt, mit fehlendem oder äusserst geringem HCl-Gehalte auf. Teilen wir alle Fälle mit positivem Trypsingehalt in zwei Gruppen ein: eine mit Gesamtazidität unter 40 und eine zweite mit Gesamtazidität über 40, so enthält die erste 60 pCt. der Fälle, in welchen die Trypsinmenge 2 Einheiten überschreitet und zuweilen bis 50 Einheiten beträgt, während wir in der zweiten nur in 13 pCt. einen Trypsingehalt über 2 Einheiten antreffen und das Maximum 6 Einheiten beträgt. Dieser Gegensatz zwischen dem Trypsingehalt und dem Aziditätsgrade erklärt uns die Tatsache, dass wir unter 9 Fällen von rundem Magengeschwür ohne Pylorusstenose nur zweimal Trypsinwerte von 3 und 5 Einheiten ermittelt haben, und in den übrigen Fällen Spuren oder Werte von nahe einer Einheit. Dagegen ist, wie erwähnt, bei Achylie und Hypazidität das Vorkommen von Trypsin eine nahezu konstante Erscheinung, dabei in grösserer Menge. Die Zusammenstellung obiger Ergebnisse mit jenen von Volhard, Faubel, Lewinski, Orlowski, Molnar, Koziczkowski u. a., welche mit Olivenöl arbeiteten, ergibt, dass sie in der Regel einander ähnlich sind, denn es resultiert aus ihnen, dass sowohl das Probefrühstück wie das Olivenöl den Einfluss der Magenazidität auf den Trypsinnachweis im Mageninhalt zum Ausdruck bringen.

Der grössere Prozentsatz negativer Ergebnisse bei höherer Azidität des Mageninhalts und geringerer Trypsinwerte im allgemeinen kann vor allem davon abhängig sein, dass dieses Ferment in stark verdauendem Magensaft wirkungslos wird. Obwohl diese Möglichkeit, auf welche Lewinski aufmerksam gemacht hat, nicht ganz von der Hand zu weisen ist, so erscheint es doch richtiger, das Fehlen bzw. den spärlichen Trypsingehalt im hyperaziden Magen eher auf fehlendes Regurgitieren bzw. auf Regurgitieren spärlichen Duodenalinhalts durch den kontrahierten Pylorus zurückführen. Immer wenn sich der saure Mageninhalt ins Duodenum entleert, ruft die Einwirkung dieses Inhalts auf die Darmschleimhaut reflektorisch eine Pyloruskontraktion, welche um so stärker und anhaltender ist, je saurer der Mageninhalt ist, hervor; diese Kontraktion dauert so lange, bis die Azidität des Duodenalinhalts durch Beimengung alkalischer Säfte vermindert oder neutralisiert wird. Das Fehlen energischer Pyloruskontraktionen bei Achylie und Hypazidität



verursacht, dass der Duodenalinhalt sich leicht und in grösserer Menge in den Magen ergiesst.

In dieser Hinsicht stimmen die klinischen Untersuchungen, sowohl unsere eigenen, wie jene anderer Autoren, mit den Tierversuchen von Boldyreff nicht überein, welcher an Hunden durch Einführen 0,5proz. HCl in den Magen einen reichlichen Strom von Duodenalsaft in den Magen hervorrufen konnte. Das Fehlen resp. spärlicher Trypsingehalt bei Hyperazidität kann keineswegs, gemäss der Ansicht von Ehrmann und Lederer, als Gegenbeweis gegen die Behauptung gelten, dass die Salzsäure einen mächtigen Reiz für die äussere Pankreassekretion darstelle. Vor allem bedeutet das Fehlen von Trypsin im Magen, wie wir uns noch später überzeugen werden, keineswegs eine Pankreasachylie, denn diese Erscheinung kann bei Hyperazidität ausschliesslich durch mechanische Faktoren, durch Pyloruskontraktion bedingt sein. Denn man muss berücksichtigen, dass wir in solchen Fällen durch Sondierung des Duodenums imstande sind, in seinem Inhalte die pankreatischen Fermente nachzuweisen (siehe unten), und sogar durch Neutralisierung der Hyperazidität schliesslich doch einen Rückfluss des Duodenalinhaltes in den Magen zu erzielen (Lewinski, Koziczkowsky). Anderseits wissen wir ja, dass die Einwirkung der Salzsäure auf die Duodenalschleimhaut eine Sekretinproduktion hervorrufe, welche auf dem Wege der Blutzirkulation eine sehr reichliche Absonderung von Pankreassaft hervorruft.

Von den einzelnen Krankheitsgruppen haben wir bis jetzt zwei diametral verschiedene besprochen, nämlich das Magengeschwür nebst Hyperazidität und die Achylie nebst Hypazidität. Zu dieser letzten Kategorie gehören noch 5 Fälle von Magenkrebs, in welchen wir 10 Versuche ausgeführt haben. In allen war das Ergebnis der Trypsinproben positiv, sogar in Fällen mit Pylorusstenose, wovon bald noch besonders die Rede sein wird. Das konstante Vorkommen von Trypsin im Mageninhalte bei Kranken mit Magenkrebs ist wahrscheinlich durch die fehlende oder niedrigere Azidität bedingt, der zufolge sich der Pylorus nur ungenügend stark oder gar nicht kontrahiert. Es ist bemerkenswert, dass bei Magenkrebs der Trypsingehalt sogar höher ist als bei anderen Krankheitsfällen, so z. B. im Falle 11 (Tabelle I) trotz beträchtlicher Beimengung von Blut, welches ja Antitrypsin enthält; es wurden dennoch im Mageninhalte 20 Trypsineinheiten gefunden.

Das soll uns nicht wundern, denn die Abnahme der Verdauungskraft des Magens kann kompensatorisch reichlichere Absonderung von Pankreassaft (Cohnheim) verursachen, und dank der motorischen Insuffizienz des Pylorus ist der letztere nicht imstande zu verhindern, dass beträchtliche Mengen dieses Saftes in den Magen gelangen. Was das Trypsin in Fällen von Magenkrebs betrifft, so muss man hier noch mit einer Möglichkeit rechnen, nämlich, dass ein Teil des Trypsins gar nicht aus dem Pankreas



stamme, sondern im Magen selbst durch Zerfall der Neubildungszellen, als autolytisches Ferment, gebildet werde.

Wir haben an Kranken mit Pylorusstenose 11 Versuche ausgeführt, davon 4 nüchtern, und 7 nach dem Probefrühstück; in 2 Fällen war die Stenose durch Neubildung bedingt, in den übrigen durch altes oder nicht geheiltes Geschwür. Von diesen 11 Untersuchungen (siehe Tab. I und III) haben wir in 3 einen beträchtlichen Trypsingehalt (5 bis 50 Einheiten) ermittelt, in 3 war das Ergebnis negativ, und in den übrigen schwankte der Trypsingehalt von Spuren bis zu einer Einheit. Wir sehen, dass die Ergebnisse nicht gleichmässig sind, und in dieser Hinsicht stimmen die unsrigen vollständig mit jenen anderer Autoren, die mit Oelfrühstück arbeiteten, überein.

In den Fällen mit negativem Resultate finden wir in der Pylorusstenose eine ausreichende Erklärung für die Tatsache, dass der Duodenalinhalt nicht in den Magen zurückfliesse. Diese Stenose ist aber sowohl in unseren Beobachtungen wie in den Fällen von Molnar, Lewinski und Orlowski kein absolutes Hindernis für das Regurgitieren von Duodenalinhalt in den Magen. Einhorn hat darauf aufmerksam gemacht, dass der Pylorus trotz seiner Stenose, doch dank einer Elastizitätsabnahme konstant insuffizient sein kann. Es ist klar, dass unter solchen Umständen kleine Mengen des Duodenalinhaltes ununterbrochen trotz der Pylorusstenose in den Magen gelangen.

Wir wollen nicht gesondert einzelne Fälle verschiedener Krankheiten (Lungentuberkulose, Cholelithiasis, Icterus catarrhalis, Darmstenose usw.) besprechen, aber es bleibt noch eine recht zahlreiche, aus 10 Versuchen bestehende Gruppe mit der Diagnose Neurasthenie übrig. Unter diesen 10 Untersuchungen fanden wir 2 mal 0 Trypsin, 4 mal Spuren, in den übrigen 4 Fällen 1,2—1,4, die Aziditätsgrade waren nur 2 mal (Nr. 54 und 57, Tab. I) um ein geringes erhöht. Orlowski, Lewinski und andere Autoren, welche mit dem Oelfrühstück arbeiteten, haben ebenfalls bei Neurasthenikern wiederholt das Fehlen tryptischer Fermente im Mageninhalte feststellen können, und haben diesen Fermentmangel auf Grund der Versuche von Bickel, welcher einen innigen Zusammenhang zwischen der Pankreasfunktion und psychophysischen Vorgänge festgestellt hat, als eine Aeusserung einer momentanen Pankreasinsuffizienz betrachtet. Diese Ansicht ist nicht unanfechtbar. Den Trypsinmangel im Mageninhalte bei gesunden Personen darf man keineswegs mit Pankreasachylie identifizieren; die Richtigkeit dieser Behauptung wird uns sofort klar werden, wenn wir den Magen- und Duodenalinhalt derselben Versuchsperson miteinander vergleichen.

Bevor wir zu dieser Zusammenstellung übergehen werden, möchten wir einige Momente hervorheben, welche auf die Frage des Regurgitierens von Duodenalinhalt in den Magen etwas Licht werfen. Alle Autoren, welche in ihren Versuchen Oel verwendet hatten, machen darauf auf-



merksam, dass sehr oft Galle dem Mageninhalte beigemengt ist. Molnar und Orlowski haben sogar einen gewissen Parallelismus zwischen den Trypsinzahlen des Mageninhaltes und der Färbung desselben durch Galle ermittelt. In unseren Untersuchungen ist kaum in 6 Fällen, d. h. in 10 pCt., eine makroskopische Gallenbeimengung notiert, trotzdem in 55 pCt. das Ergebnis der Trypsinprobe positiv und die Trypsinwerte sogar hoch waren. Diese Inkongruenz ist schon Koziczkowsky aufgefallen, welcher bemerkt, dass nach fettarmem Probefrühstück der nicht deutlich gallenhaltige Mageninhalt dennoch reichlich Trypsin enthalten kann. Unsere Beobachtungen, ebenso wie jene von Koziczkowsky sprechen dafür, dass die Verdauungsdrüsen sich, gemäss den von Pawlow festgestellten Gesetzen, während ihrer Tätigkeit an die Art der Speisen anpassen. Semmeln und Tee stellen für die Leber und Gallenblase einen schwachen Reiz dar und deshalb ergiesst sich nach dem Probefrühstück der Duodenalinhalt in den Magen mit minimaler Beimengung von Galle oder ganz frei von derselben, während nach Oel, welches ein Cholagogum darstellt, der in den Magen sich ergiessende Duodenalinhalt reichlich Galle enthält.

In 8 Fällen wurden die Kranken zweimal sondiert: nüchtern und nach dem Probefrühstück. Unter diesen 8 Fällen (siehe Tab. IV) waren die Ergebnisse 3 mal übereinstimmend, in den übrigen 5 Fällen waren die Ergebnisse nüchtern und nach Probefrühstück verschieden; in den Fällen 1 und 5 war der Trypsingehalt nüchtern geringer, in den Fällen 2, 3 und 6 umgekehrt. Obige Zahlen beweisen, dass sich die Bedingungen für das Regurgitieren des Duodenalinhaltes in den Magen nüchtern und nach dem Probefrühstück nicht immer gleich günstig gestalten, und deshalb sollte man in jenen Fällen, wo man aus der Untersuchung des Magensaftes Schlüsse über die sekretorische Tätigkeit des Pankreas ziehen will, die Untersuchung auf Pankreasfermente im Mageninhalte sowohl bei nüchternem Magen wie auch nach dem Probefrühstück ausführen. In 6 Fällen wurde die Untersuchung nach dem Probefrühstück zweimal ausgeführt. Wir erwähnen dies nur deshalb, weil nach Kozieczkowsky der Trypsingehalt des Magensaftes bei demselben Individuum bei annähernd gleichbleibenden Bedingungen konstant sein soll. Von unseren 6 Fällen war das Ergebnis in 3 beidemal das gleiche, in den 3 übrigen verschieden. Die von Koziczkowsky hervorgehobene Konstanz scheint keine Regel zu sein. In der Tat ist der Trypsingehalt des Magensaftes eine komplizierte Erscheinung, die von zwei Funktionen abhängig ist: von dem Trypsingehalte des Pankreassaftes und von der Menge des in den Magen regurgitierenden Duodenalsaftes. Man kann sich kaum vorstellen, dass diese beiden Funktionen konstant genau gleich bleiben. Als Gegenbeweis kann ich einen Fall anführen, in welchem eine traumatische Pankreasfistel vorhanden war; es wurden nicht bloss von Tag zu Tag verschiedene Mengen der einzelnen Fermente gefunden,



sondern es änderte sich sogar die gesamte Fermentformel (siehe Tab. V, 1. und 2. Tag).

Nur kurz wollen wir den Pepsingehalt erörtern. Da wir unverdünnten Saft zu deren Untersuchungen verwendeten, bestimmten wir eigentlich nicht den absoluten Pepsingehalt, sondern die gesamte Verdauungskraft des untersuchten Saftes. Wir müssen uns aber mit Sahli einverstanden erklären, dass diese und nicht der Pepsingehalt für uns klinisch massgebend sein soll. Ein flüchtiger Blick auf die entsprechenden Rubriken der Tabelle I lehrt, dass ein absolut gesetzmässiges Verhältnis zwischen dem Pepsin- und Trypsingehalte nicht festgestellt werden kann, es fällt aber, ganz allgemein genommen, auf, dass trypsinreiche Magensäfte pepsinarm sind und umgekehrt. Der Pepsingehalt schwankte zwischen 0 und 200, in den von uns angenommenen Einheiten ausgedrückt; in Säften von normalen Aziditätsgraden schwankt der Pepsingehalt in der Regel zwischen 20 und 40.

Fassen wir jetzt unsere Ergebnisse zusammen. Wenn wir Trypsinspuren im Magensafte sogar als negatives Ergebnis berechnen werden, so bleibt noch ein sehr grosser Prozentsatz (55 pCt.) von Fällen übrig, wo wir nach dem Probefrühstück beträchtliche Mengen von Pankreasfermenten im Magensaft gefunden haben. Es soll dabei hervorgehoben werden, dass die von uns verwendete Fuld-Grosssche Methode ausserordentlich einfach ist und sowohl wegen ihrer Exaktheit, wie wegen der Leichtigkeit ihrer Ausführung vollständig den klinischen Bedürfnissen entspricht. 55 pCt. Fälle mit positivem Ergebnisse der Trypsinproben im Mageninhalte berechtigen uns zu folgenden zwei Schlüssen:

1. Bei diesen Personen war unter normalen Verdauungsbedingungen ein rückwärtiger Strom aus dem Duodenum nach dem Magen vorhanden.
2. Man darf die äussere Sekretion des Pankreas mit Rücksicht auf das Vorhandensein von Trypsin als normal betrachten.

Wir wollen die Frage von der Bedeutung der rückläufigen Duodenalwelle vom allgemein klinischen Standpunkt nicht näher erörtern; diese Erscheinung würde uns zwingen, die Begriffe von der Achylia gastrica, Hypazidität und dem Salzsäuremangel einer Revision zu unterwerfen, wobei die Untersuchungen über den Gehalt des gesamten Chlors zweifellos zur Klärung der Frage beitragen würden, inwiefern der verminderte Salzsäuregehalt im Magen von verminderter Sekretion desselben und krankhaften Veränderungen der Magenschleimhaut und inwiefern von sozusagen künstlicher Alkalisierung durch regurgierten Duodenalinhalt abhängig sind. Das sind aber nur nebenbei gemachte Bemerkungen, und die prinzipielle Frage, welche uns hier beschäftigt, ist die diagnostische Bedeutung dieser rückläufigen peristaltischen Welle. Finden wir im Magen Trypsin, und zwar beträchtliche Mengen, so ist der Schluss klar. Wir dürfen dann sagen, dass die äussere Sekretion des Pankreas normal



ist, obwohl wir nicht berechtigt sind, aus dem Trypsingehalt des Magensaftes auf den Fermentgehalt des Pankreassaftes zu schliessen.

Wie sollen wir aber Fälle mit negativem Ergebnis beurteilen? Selbstverständlich reicht dieses Symptom allein nicht aus, um auf Grund desselben Achylie oder ungenügende äussere Sekretion des Pankreas zu diagnostizieren. Wir sind in der klinischen Medizin daran gewöhnt, nur mit positiven Untersuchungsergebnissen zu operieren, die negativen Ergebnisse sind für uns nicht massgebend. Dieser Grundsatz gilt für die Wassermannsche Reaktion, für die Tuberkelbazillen und viele andere. Unser Gedankengang muss auch in dem Falle, wenn wir im Mageninhalt keine Pankreasfermente vorfinden, derselbe bleiben. Ein negatives Ergebnis kann in einem solchen Falle entweder 1. durch mechanische Faktoren, d. h. dadurch, dass der Duodenalinhalt nicht in den Magen gelangen kann, oder 2. durch Pankreasachylie bedingt sein. Auf welchem Wege wäre es am leichtesten, diese Aufgabe zu lösen? Es gelingt zwar manchmal, nach Verabreichung des Oelfrühstücks Trypsin im Mageninhalt in solchen Fällen zu finden, wo das gewöhnliche Probefrühstück uns im Stiche lässt; zu demselben Ergebnis führt zuweilen die Fäzesuntersuchung. Aber beide Methoden sind unserer Ansicht nach zu umständlich und noch dazu nicht ganz sicher. Die Unsicherheit beruht darauf, dass der Trypsinmangel in den Fäzes oder im Mageninhalt nach dem Oelfrühstück keineswegs mit Trypsinmangel im Duodenum identisch sind. Für die sicherste und einfachste Methode halten wir in Fällen, wo der Mageninhalt nach dem Probefrühstück keine Pankreasfermente enthält, die Einführung der Einhornschen Sonde direkt in das Duodenum, da die Untersuchung des Duodenalinhalts uns über die äussere Sekretion des Pankreas eine endgültige Entscheidung bringt.

Wir haben folgende Technik der Einhornschen Duodenalsondierung angewendet: Eine halbe Stunde vor der Einführung der Einhornschen Sonde trank der Patient ein Glas (250 ccm) passierter Schleimsuppe. Die Metallkugel der Sonde[1]) wurde auf die Zunge, noch besser auf die Zungenwurzel gelegt und durch einige tüchtige Schluckbewegungen in den Oesophagus vorgeschoben; durch rhythmische Schluckbewegungen und leichtes Nachschieben mit der Hand gelangt die Sonde bis 45 cm von den Schneidezähnen. Dann legt sich der Kranke auf die rechte Seite, und eine Stunde nach der Einführung der Sonde bekommt er ein Glas Tee, welchen er schluckweise, ohne die Sonde zu entfernen, trinkt. Die Sonde geht allmählich tiefer hinein. Nach $2^1/_2$—3 Stunden beginnt man mit der Aspiration mittels einer angepassten Spritze. Trotzdem die Sonde viel

1) Wir haben ausschliesslich die Sonde mit einer durchlöcherten Kugel am Ende verwendet; das sogenannte Duodenaleimerchen von Einhorn haben wir nicht ausprobiert, da wir von seiner absoluten Unschädlichkeit nicht überzeugt waren.



rascher, manchmal schon nach einer Stunde weit vorgedrungen ist, warten wir länger, um ihr die Möglichkeit zu geben, ins Duodenum einzudringen in solchen Fällen, wo sie im Magen zusammengerollt gewesen war. Wenn man Eile hat, kann man anders vorgehen. Wenn die Sonde schon bis ans Ende versunken ist, muss man sich durch Aspiration überzeugen, ob sich die Metallkugel im Duodenum befindet; wenn nicht, ziehen wir sie annähernd bis zur Hälfte heraus und lassen sie dann von neuem vordringen. In der Regel ist sie dann nach 20—30 Minuten vollständig bis ans Ende vorgedrungen. Vor der eigentlichen Aspiration soll man mittels einer Spritze die Sonde durchblasen, um sie von dem Inhalte, welcher während der Passage des Magens eingedrungen war, zu befreien. Dieses Vorgehen besitzt nach Einhorn auch eine diagnostische Bedeutung. Wenn sich die Sonde im Magen befindet, verspüren die Patienten in der Regel beim Einblasen der Luft ein Anschlagen derselben, nicht aber wenn sie schon im Duodenum liegt. Dann ziehen wir die Sonde etwas zurück, bis zur Marke, welche einer Entfernung von 80 cm von den Schneidezähnen entspricht, und aspirieren langsam. In der Regel erhalten wir in dieser Höhe flüssigen, meist durchsichtigen Inhalt von goldgelber Farbe, alkalischer, zuweilen aber saurer Reaktion. Nach wiederholtem Durchblasen der Sonde ziehen wir diese 60—55 cm zurück; wir sind dann im Magen. Auf dieser Höhe kann man leicht eine beträchtliche Menge von Mageninhalt aspirieren, welcher leicht durch intensive Reaktion auf Kongopapier, die vom Vorhandensein reichlicher freier Salzsäure zeugt, identifiziert werden kann.

Wenn der Mageninhalt der Versuchsperson alkalisch ist, oder der in einer dem Duodenum entsprechenden Höhe aspirierte Inhalt deutlich sauer ist oder sogar freie Salzsäure enthält, wird die sogenannte Milchprobe ausgeführt.

Bei ganz tiefsitzender Einhornscher Sonde trinkt der Kranke ein halbes Glas Milch, wonach man sofort mit der Aspiration beginnt. Sitzt die Metallkugel im Duodenum, so erscheint bei der Aspiration eine Flüssigkeit ohne Milch, liegt das untere Sondenende im Magen, dann ist der aspirierte Inhalt milchhaltig.

Wir haben den Duodenalsaft 12 mal bei 9 Personen untersucht (s. Tabelle VI). Ausser der Menge und Reaktion haben wir in jedem Falle noch den Trypsin- und Diastasegehalt bestimmt, in einigen Fällen noch dazu den Lipasegehalt. Die Menge des mittels der Einhornschen Sonde aspirierten Inhalts schwankte zwischen 4 und 34 ccm. Der spärliche Inhalt des Falles 6 lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass bei dieser Kranken die Sonde bei nüchternem Magen eingeführt wurde, wobei sie nur süssen Tee trank, während die übrigen Versuchspersonen früher Schleimsuppe bekamen. Mit einer Ausnahme (Fall 2) war die Reaktion des Inhalts alkalisch. Die in der Tabelle VI zusammengestellten Zahlen beweisen, dass trotz gleicher Versuchsbedingungen der

Fermentgehalt des Duodenalsaftes bei verschiedenen Personen und sogar bei derselben Person zu verschiedenen Zeiten verschieden sein kann. Zum Beispiel im Falle 1 haben wir viel Lipase, wenig Trypsin und nur Spuren von Diastase gefunden, und im Falle 4 neben geringen Mengen von Lipase und Spuren von Diastase viel Trypsin (40 Einheiten). Die zweimalige Untersuchung im Falle 3 liefert den Beweis, dass sogar die gesamte Fermentformel sich grundsätzlich ändern kann. Am 27. Juni finden wir neben reichlicher Diastase (50 Einheiten) wenig Trypsin (1 Einheit) und am 11. Juli, ganz umgekehrt, 40 Einheiten Trypsin und 2,5 Einheiten Diastase. Der Trypsingehalt schwankte zwischen 1 und 200, der Diastasegehalt zwischen Spuren und 200 Einheiten, und der Lipasegehalt zwischen 1,1 ccm, $^1/_{10}$ Normal-NaOH und 8,5 ccm[1]).

Der ungleichmässige Fermentgehalt des Duodenalinhalts ist ganz analog dem, was wir in dem Pankreassaft bei einem obenerwähnten Falle von Pankreasfistel[2]) feststellen konnten. Die erwähnte Ungleichmässigkeit macht es notwendig, dass man den Duodenalinhalt jedesmal auf das Vorhandensein aller drei Fermente: Trypsin, Diastase und Lipase untersucht. In dieser Hinsicht müssen wir dem Vorschlage Biondis und Salomons widersprechen, welche sich bei der Untersuchung des Duodenalinhalts nur auf die Lipaseuntersuchung beschränken wollen, denn wir haben gesehen, dass der Lipasegehalt variabel sein kann, unabhängig von dem Diastase- und Trypsingehalt.

Wir gehen jetzt zur vergleichenden Zusammenstellung der Ergebnisse der Untersuchung des Magen- und Duodenalinhalts über, welche uns darüber Aufschluss geben wird, wie jene Fälle, in welchen im Magen nach dem Probefrühstück kein tryptisches Ferment zu finden ist, zu beurteilen sind. Wir haben 12 diesbezügliche Untersuchungen an 9 Personen ausgeführt. Die in der Tabelle VI zusammengestellten Ergebnisse sind sehr lehrreich. In den Fällen 2, 7 und 8 haben wir im Mageninhalt gar kein tryptisches Ferment gefunden und im Duodenum 200 Einheiten. In den Fällen 3, 4, 5 und 6 waren im Magen nur Spuren von Trypsin vorhanden, während der Trypsingehalt im Duodenum dreimal 40 und einmal (Fall 6) 4 Einheiten ausmachte. Der letzte Fall war nüchtern untersucht worden, und dies war höchstwahrscheinlich die Ursache, dass sowohl die Inhaltmenge wie sein Fermentgehalt spärlich waren. Im Falle 1 fällt der geringe Trypsingehalt des Duodenalsaftes (2 Einheiten) auf, welcher sogar geringer war als der Trypsingehalt des

1) Den Lipasegehalt haben wir auf folgende Weise bestimmt: Zu 2 ccm Pankreassaft wurden 5 ccm Oel und 5 ccm Wasser hinzugesetzt; dieses Gemisch wurde nach einstündigem Verweilen im Brutschrank mit $^1/_{10}$ Normal-NaOH titriert, von dieser Mischung wurde jene Laugemenge subtrahiert, welche zur Neutralisierung der Kontrollprobe, die mit ungekochtem Pankreassaft ausgeführt wurde, notwendig war.

2) Wir verdanken diesen Fall der Liebenswürdigkeit der Kollegen B. Sawicki und Szerszynski.



Magensaftes (4 Einheiten). Wäre dies eine konstante Erscheinung, so hätten wir Anhaltspunkte für die Diagnose einer Pankreashypochylie, aber der Fall 3, in welchem die Sondierung des Duodenums zweimal ausgeführt wurde, beweist, dass eine einmalige Untersuchung nicht genügt, und dass bei derselben Person der Trypsingehalt des Duodenalsaftes zwischen 1 und 50 Einheiten schwanken kann. Kurz, das Fehlen von Trypsin oder Spuren desselben im Mageninhalt können, wie das aus der Tabelle VI folgt, ausschliesslich von motorischen Faktoren abhängig sein, und von dem Umstande, dass gar kein Duodenalinhalt oder nur minimalste Mengen in den Magen gelangen. Eine Pankreasachylie kann nur dann diagnostiziert werden, wenn durch wiederholte Duodenalsondierung einige Male das Fehlen aller Pankreasfermente festgestellt worden ist. Es ist eine Frage, ob Störungen der äusseren Sekretion des Pankreas sich gleichmässig auf alle drei Fermente beziehen, oder ob es vielleicht Zustände gibt, in welchen nur die Sekretion eines einzelnen oder zweier Fermente gestört ist. Wir sind nicht imstande, auf diese Frage eine ganz bestimmte Antwort zu geben, es fällt jedenfalls in unseren Fällen der variable Gehalt an verschiedenen Pankreasfermenten trotz ganz gleicher Versuchsbedingungen auf.

Zum Schlusse möchten wir noch etwas ausführlicher über einen Fall berichten, welcher in allen Hinsichten bemerkenswert ist, und der unsere Vermutung stützt, dass die Sekretion einzelner Fermente nicht im gleichen Grade gestört zu sein braucht.

Es handelt sich um eine 29jährige Person, welche seit 2 Monaten an Durchfällen (6—8 Stuhlentleerungen täglich) und Bauchschmerzen leidet, die beträchtlich abmagerte und immer schwächer wurde. Bei der objektiven Untersuchung fällt die Blässe des Patienten auf. Hämoglobingehalt 55 pCt., 1600000 rote Blutkörperchen, 8600 Leukozyten; ausserdem objektiv nichts Abnormes. Harn von spezifischem Gewicht 1010, eiweiss- und zuckerfrei. Zweimal wurde der Kranke mittels Magensonde untersucht; beim erstenmal wurden 50 ccm schlechtverdauten Inhalts von alkalischer Reaktion — folglich Azidität und $HCl = 0$ — ausgehebert, beim zweitenmal 60 ccm schlechtverdauten Inhalts ohne Galle, wieder alkalisch reagierend. Im sauer gemachten Mageninhalt wurde der Pepsingehalt bestimmt, der beträchtlich war, nämlich 20 Einheiten; Trypsin = 0, Diastase = 50.

Die Einhornsche Sonde wurde dreimal eingeführt. Beim ersten- und zweitenmal war das Ergebnis identisch, und zwar 8—10 ccm Duodenalinhalt von alkalischer Reaktion und Gallebeimengung; Trypsin 0, Diastase 5 Einheiten; der erhaltene Inhalt reichte für die Lipasebestimmung nicht aus. Nach der zweiten Duodenalsondierung trat unter der Wirkung der dargereichten Salzsäure und Diät eine Besserung ein; die Durchfälle hörten auf. Nach 3 Wochen, zur Zeit einer deutlichen Besserung, ergab die Sondierung des Duodenums folgendes: 10 ccm alkalischen gallenhaltigen Inhalts, Trypsin 1, lipolytische Fermente 2,9 ccm, $^1/_{10}$ Normal-Lauge[1]); für die Diastasebestimmung reichte das Versuchsmaterial nicht aus.

1) Zur Neutralisierung von 5 ccm Olivenöl + 5 ccm Wasser + 2 ccm Saft wurden nach einstündigem Stehen im Brutschrank 3,3 ccm $^1/_{10}$ Normal-Lauge, im Kontrollversuch mit aufgekochtem Saft 0,4 ccm verbraucht.



Die Untersuchung auf alimentäre Glykosurie ist negativ ausgefallen, denn nach Darreichung von 150 g Glykose nüchtern wurde Zucker weder in vier stündlich gesammelten Harnportionen, noch im übrigen Tagesharn gefunden:

Um 8 Uhr 150 g Traubenzucker + 400 g Tee.				
„ 9 „	30 ccm Harn,	spez. Gewicht	1020	Zucker 0
„ 10 „	26 „ „	„ „	1013	„ 0
„ 11 „	18 „ „	„ „	1015	„ 0
„ 12 „	50 „ „	„ „	1015	„ 0
Der übrige Harn	1700 ccm,	„ „	1010	

Die Wiederholung der Bluturtersuchung nach 4 Wochen ergab: Hämoglobin 70pCt., rote Blutkörperchen 4500000, Leukozytenzahl 4200.

Stellen wir zunächst die Ergebnisse der dreimaligen Duodenalsondierung zusammen. Es wird uns klar werden, dass wir in diesem Falle wenn nicht mit Achylia pancreatica, so doch wenigstens mit beträchtlicher Herabsetzung der äusseren Sekretion des Pankreas zu tun haben. Die zwei ersten Untersuchungen haben vollständigen Mangel von Trypsin ergeben, erst zum drittenmal haben wir einen für den Duodenalsaft minimalen Trypsingehalt — nur eine Einheit —, wahrscheinlich unter dem Einfluss der dargereichten Salzsäure und des durch diese gebildeten Sekretins, gefunden. Was die bei dieser Patientin vorgefundene Diastase anbetrifft, so ist es nicht ausgeschlossen, dass sie nicht pankreatischen Ursprungs war, sondern aus dem Speichel stammte; der Speichel wurde im Magen bei Salzsäuremangel nicht vernichtet und gelangte in aktivem Zustande in das Duodenum. Diese Vermutung ist um so wahrscheinlicher, als der Diastasegehalt im Magen 50 und im Duodenum nur 5 Einheiten aufwies. Da der Duodenalsaft Lipase enthielt, so betreffen die Störungen der äusseren Sekretion des Pankreas vor allem das Trypsin; dies würde also die oben geäusserte Ansicht bestätigen, nämlich dass die Sekretion der einzelnen Pankreasfermente nicht ganz gleichmässig vor sich gehe.

Als ein zweites charakteristisches Merkmal dieses Falles betrachte ich die vollständig sufiziente innere Sekretion des Pankreas. Wir haben gesehen, dass dieser Patient weder spontan noch nach Darreichung von 150 g Traubenzucker Zucker im Harn ausgeschieden hat. Es waren bis jetzt Fälle von schwerem Diabetes bekannt, welche von Störungen der inneren Sekretion des Pankreas bei erhaltener äusserer Sekretion abhängig waren; hier sind wir imstande, den ersten, soweit mir bekannt ist, und ganz sicheren Fall vorzustellen, wo ein umgekehrtes Verhältnis herrscht, wo bei suffizienter innerer Sekretion die äussere auffallend beeinträchtigt ist.

Noch ein dritter Punkt verdient in unserem Falle hervorgehoben zu werden, und zwar eine Kombination der Störung der äusseren Pankreassekretion mit Salzsäuremangel im Mageninhalte. Man darf hier nicht von vollständiger Achylie sprechen, da man im sauer gemachten Magen-



inhalte einen beträchtlichen, 20 Einheiten betragenden Pepsingehalt feststellen konnte. Der Kranke hatte aber von diesem Pepsin keinen Nutzen, denn zur Verdauung fehlte die Salzsäure. Die mangelhafte Pepsinverdauung im Magen und Trypsinverdaung im Darme erklärt uns zur Genüge die Durchfälle des Patienten. In dem Momente, wo der Magen nach Salzsäuredarreichung seine peptolytische Funktion wiedergewonnen hatte und wo dank der Salzsäure eine zwar mangelhafte Pankreasfunktion wach wurde, hörten die Durchfälle auf, sie kehrten aber von Zeit zu Zeit wieder.

Als viertes ist in unserem Falle die Kombination der Magen- und Pankreasstörungen mit ausgesprochener Anämie bemerkenswert. Die erste Blutuntersuchung schien sogar die Annahme einer perniziösen Anämie zu rechtfertigen, aber die auffallende Besserung des Blutbildes, welche sich nach dem Aufhören der Durchfälle manifestierte, spricht dafür, dass die Anämie unseres Patienten wahrscheinlich nur eine Folge der schweren Schädigung des Darmtraktus war.

Unsere Schlüsse sind folgende:

1. Der Mageninhalt nach dem Probefrühstück enthält in 55 pCt. aller Fälle nennenswerte Trypsinmengen, und in diesen Fällen sind wir imstande, mittels gewöhnlicher Magensondierung eine ausreichende äussere Sekretion des Pankreas festzustellen. Der Trypsinnachweis gelingt eher bei niedrigen Säurewerten des Mageninhalts.
2. Vom klinischen Standpunkte sind nur positive Untersuchungsresultate massgebend, denn das Nichtauffinden von Trypsin im Mageninhalte ist kein genügender Beweis, dass krankhafte Störungen der äusseren Pankreassekretion vorliegen.
3. In Fällen, wo im Mageninhalte sehr wenig oder gar kein Trypsin nachgewiesen werden kann, halten wir die Einführung der Einhornschen Sonde für das richtigste, denn die direkte Untersuchung des Duodenalinhaltes auf das Vorhandensein der Pankreasfermente kann dann eine sichere Grundlage für Schlüsse über die äussere Pankreassekretion bilden.
4. Die Sekretion von Trypsin, Diastase und Lipase geht im Pankreas nicht gleichmässig vor sich, und deshalb müssen wir in jenen Fällen, wo wir auf Grund der Untersuchung des Duodenalinhaltes über die äussere Sekretion des Pankreas schliessen wollen, in diesem Inhalt nach allen drei Fermenten suchen.



Tabelle I.

Nr.	Diagnose	Nüchtern oder nach dem Probefrühstück	Reaktion	Pepsin	Trypsin	Diastase	Bemerkungen
1	Gastritis mucosa	Nach d. Probefr.	Alkal.	0	4	10	Gallig.
2	Gastritis anacida	do.	Alkal.	0	Spuren	2,5	Gallig, etwas Blut.
3	Carc. ventriculi	do.	Alkal.	0?	1	—	Gallig.
4	Carc. ventriculi (Tumor)	do.	Alkal.	0?	20	2,5	Ders. wie Fall 3. Gallig.
5	Cholelith. Gastr. hypac. Neoplasma?	Nüchtern	Alkal.	—	1	2,5	
6	Carc. ventriculi	do.	L = 0 A = 2	Spuren	11,1	6,8	Ders. wie Fall 1. Lipase = 0.
7	Gastritis mucosa	Nach d. Probefr.	L = 0 A = 6	10	2,8	11,5	
8	Tbc. pulm, Gastroenteritis . . .	do.	L = 0 A = 8	5,3	3	> 12	
9	?	do.	L = 0 A = 9	40	1,1	7	
10	Carc. ventriculi. Stenosis pylori .	do.	L = 0 A = 14	3?	5	13	Etw. Blut u. Galle.
11	Carc. ventriculi. Stenosis pylori .	do.	L = 0 A = 14	20	50	12	Ders. wie Fall 10 nach 6 Wochen.
12	Cholelith. Gastr. Neoplasma? . .	do.	L = 0 A = 24	4	2,8	3	Ders. wie Fall 5.
13	Carc. ventriculi?	Nüchtern	L = 4 A = 25	10	4,8	0	
14	Hypacid. Enteritis	Nach d. Probefr.	L = 10 A = 25	40	Spuren	0	
15	Hypaciditas	Nüchtern	L = 0 A = 26	> 10	5	—	
16	Hypaciditas	Nach d. Probefr.	L = 0 A = 28	3?	0	7	
17	Hypacid. Dysp. acuta	do.	L = 4 A = 28	10	11,1	5,8	
18	Sten. pylori	Nüchtern	L = 16 A = 28	40	0	0	
19	Gastr. hypac. Ulcus duodeni? . .	Nach d. Probefr.	L = 10 A = 30	10	0	0	
20	Neurasthenia	do.	L = 19 A = 30	4	1,4	0	
21	?	do.	L = 20 A = 35	20	Spuren	0	
22	Dilat. ventr. Sten. pylori post ulcus	Nüchtern	L = 24 A = 36	20	Spuren	9	
23	Ulcus ventriculi?	do.	L = 20 A = 38	40	3,4	3,3	
24	Neurasthenia	Nach d. Probefr.	L = 20 A = 40	40	Spuren	0	
25	Susp. ulceris	do.	L = 25 A = 41	40	Spuren	0	
26	Stenosis pylori post ulcus	4 Std. n. d. Essen	L = 30 A = 41	200	5	3,1	Gallig.
27	Neurasthenia	Nach d. Probefr.	L = 22 A = 42	40	1,2	Spuren	
28	Dilat. ventr. Sten. pylori	do.	L = 23 A = 42	40	Spuren	1,3	
29	Carc. ventriculi?	do.	L = 12 A = 43	4	2,6	2,8	Ders. wie Fall 1[illegible] und 42.
30	Enteritis nervosa	do.	L = 29 A = 43	200	6	0	
31	Icterus chronicus	do.	L = 31 A = 43	40	Spuren	0	
32	Carc. ventriculi	do.	L = 12 A = 44	20	0	0	
33	Gastr. acida. Susp. ulceris . . .	do.	L = 12 A = 44	10	5,2	6,6	Ders. wie Fall [illegible]

Nr.	Diagnose	Nüchtern oder nach dem Probefrühstück	Reaktion	Pepsin	Trypsin	Diastase	Bemerkungen
34	Neurasthenia	Nach d. Probefr.	L = 14 A = 45	40	0	0	
35	Crises gastriques	do.	L = 24 A = 46	40	Spuren	0	
36	?	do.	L = 25 A = 46	20	2,5	Spuren	
37	Ischias	do.	L = 36 A = 46	20	Spuren	Spuren	
38	Neurasthenia	do.	L = 30 A = 47	40	Spuren	0	
39	Neurasthenia	do.	L = 15 A = 48	20	0	0	
40	Dilat. ventr. Stenosis pylori . . .	do.	L = 28 A = 48	40	1,1	0	Ders. wie Fall 22.
41	?	do.	L = 30 A = 48	40	5	Spuren	
42	Carc. ventriculi	do.	L = 6 A = 50	4	1,3	—	Ders. wie Fall 29 und 13.
43	?	do.	L = 14 A = 50	20	1,3	3,1	
44	Icterus catarrhalis	do.	L = 32 A = 50	40	Spuren	0	
45	Neurasthenia	do.	L = 20 A = 52	20	Spuren	Spuren	
46	Ulcus ventriculi?	do.	L = 28 A = 52	50	Spuren	0	Ders. wie Fall 23.
47	Neurasthenia	do.	L = 35 A = 52	10	1,4	3,3	Ders. wie Fall 27.
48	Stenosis intest	do.	L = 37 A = 54	40	Spuren	0	
49	Enteroptosis. Hyperaciditas . . .	do.	L = 30 A = 57	4	Spuren	Spuren	
50	Dilat. ventr. Stenosis pylori . . .	do.	L = 32 A = 57	40	1,4	3,6	
51	Stenosis pylori.	do.	L = 44 A = 59	10	0	0	Ders. wie Fall 18.
52	Tbc. pulmonum	do.	L = 26 A = 60	20	1,2	3	
53	?	do.	L = 27 A = 60	20	1,3	3,4	
54	Neurasthenia	do.	L = 35 A = 60	40	Spuren	Spuren	Ders. wie Fall 38.
55	Ulcus ventriculi	do.	L = 45 A = 63	40	0	0	
56	Hyperaciditas	do.	L = 52 A = 63	20	1,3	Spuren	
57	Neurasthenia	do.	L = 23 A = 66	40	1,2	Spuren	
58	Stenos. pylori post ulcus	Nüchtern	L = 36 A = 66	10	0	Spuren	
59	Hyperaciditas	Nach d. Probefr.	L = 40 A = 68	40	0	0	
60	Hyperaciditas	do.	L = 30 A = 70	40	1,3	Spuren	
61	Dilat. ventr. Stenosis pylori . . .	Nüchtern	L = 35 A = 70	40	1,3	0	Ders. wie Fall 50.
62	Ulcus ventriculi	Nach d. Probefr.	L = 56 A = 71	> 200	1,5	0	
63	Hyperacid. Ulcus?	do.	L = 61 A = 76	40	Spuren	Spuren	
64	Hyperacid. Ulcus?	Nüchtern	L = 73 A = 93	200	Spuren	0	Ders. wie Fall 63.



Tabelle II. Fälle von Magenkrebs.

Nr.	Diagnose	Nüchtern oder nach dem Probefrühstück	Reaktion	Pepsin	Trypsin	Diastase	Bemerkungen
1	Carc. ventriculi	Nach d. Probefr.	Alkal.	0	1	—	
2	Carc. ventriculi (Tumor)	do.	Alkal.	0	20	2,5	Galle und Blut.
3	Gastritis hypac. Neoplasma? . .	Nüchtern	Alkal.	—	1	2,5	Gallig.
4	Carc. ventriculi	do.	L = 0 A = 2	Spuren	11,1	6,8	Ders. wie Fall 1.
5	Carc. ventriculi. Stenosis pylori. .	Nach d. Probefr.	L = 0 A = 14	3	5	13	Etwas Blut.
6	Carc. ventriculi. Stenosis pylori. .	do.	L = 0 A = 14	20	> 50	> 12	Ders. wie Fall 5 (n. 6 Wochen).
7	Gastritis hypac. Neoplasma? . .	do.	L = 0 A = 24	4	2,8	3	Ders. wie Fall 3.
8	Carc. ventriculi?	Nüchtern	L = 4 A = 25	10	4,8	0	
9	Carc. ventriculi?	Nach d. Probefr.	L = 12 A = 43	4	2,6	2,8	
10	Carc. ventriculi?	do.	L = 6 A = 50	4	1,3	—	Ders. wie Fall 8 und 9.

Tabelle III. Fälle von Pylorusstenose.

Nr.	Diagnose	Nüchtern oder nach dem Probefrühstück	Reaktion	Pepsin	Trypsin	Diastase	Bemerkungen
1	Carc. ventriculi. Stenosis pylori. .	Nach d. Probefr.	L = 0 A = 14	3?	5	13	Etwas Blut.
2	Carc. ventriculi. Stenosis pylori. .	do.	L = 0 A = 14	20?	> 50	> 12	Ders. wie Fall 1 (n. 6 Wochen).
3	Stenosis pylori.	Nüchtern	L = 16 A = 28	40	0	0	
4	Dilat. ventr. Stenos. pylori post ulcus	do.	L = 24 A = 36	20	Spuren	9	
5	Stenosis pylori post ulcus	4 Std. n. d. Essen	L = 30 A = 41	200	5	3,1	
6	Dilat. ventric. Stenosis pylori . .	Nach d. Probefr.	L = 23 A = 42	40	Spuren	1,3	
7	Dilat. ventric. Stenosis pylori . .	do.	L = 28 A = 48	40	1,1	0	Ders. wie Fall 4.
8	Dilat. ventric. Stenosis pylori . .	do.	L = 32 A = 57	40	1,4	3,6	
9	Stenosis pylori.	do.	L = 44 A = 59	10	0	0	Ders. wie Fall 3.
10	Stenosis pylori post ulcus	Nüchtern	L = 36 A = 66	10	0	Spuren	
11	Dilat. ventric. Stenosis pylori . .	do.	L = 35 A = 70	40	1,3	0	Ders. wie Fall 8.

Tabelle IV. Fälle, die nüchtern und nach dem Probefrühstück untersucht waren.

Nr.	Diagnose	Nüchtern				Nach dem Probefrühstück			
		Reaktion	Pepsin	Trypsin	Diastase	Reaktion	Pepsin	Trypsin	Diastase
1	Carc. ventriculi? Gastr. hypacida	Alkal.	—	1	2,5	L = 0 A = 24	4	2,8	3
2	Carc. ventriculi	L = 0 A = 2	Spuren	11,1	6,8	Alkal.	0?	1	—
3	Carc. ventriculi?	L = 4 A = 25	10	4,8	0	L = 12 A = 43	4	2,6	2,8
4	Stenosis pylori	L = 16 A = 28	40	0	0	L = 44 A = 59	10	0	0
5	Dilat. ventr. Stenos. pylori post ulcus	L = 24 A = 36	20	Spuren	9	L = 28 A = 48	40	1,1	0
6	Ulcus ventriculi?	L = 20 A = 38	40	3,4	3,3	L = 28 A = 52	40	Spuren	0
7	Dilat. ventric. Stenosis pylori	L = 35 A = 70	40	1,3	0	L = 32 A = 57	40	1,4	3,6
8	Hyperaciditas. Ulcus ventriculi?	L = 73 A = 93	200	Spuren	0	L = 61 A = 76	40	Spuren	Spuren

Tabelle V. Patient mit einer Pankreasfistel.

Datum	Quantität des Pankreassaftes in ccm	Spez. Gewicht	Reaktion	Trypsin	Diastase	Lipase	Bemerkungen
26. 6.	75	—	Alkal.	40	5	1,8	Galle nicht vorhanden.
29. 6.	22	—	do.	2	100	5,8	Gemischte Diät mit 10 mg $NaHCO_3$
30. 6.	44	—	do.	2	200	6,1	
1. 7.	75	1,012	do.	2	200	—	
2. 7.	60	1,014	do.	2	100	—	
3. 7.	110	1,013	do.	2	100	—	
10. 7.	146	—	do.	2,5	250	—	Vom 4. 7. kohlehydratfreie Diät.

Tabelle VI. Fälle, die mittels der Einhornschen Duodenalsonde und mittels Magensonde nntersucht waren.

Nr.	Diagnose	Duodenalsaft					Magensaft			
		Quantität	Reaktion	Trypsin	Diastase	Lipase	Reaktion	Pepsin	Trypsin	Diastase
1	Gastritis mucosa alcoholica	12 ccm	Alkal.	2	Spuren	8,5 ccm $^1/_{10}$ N NaOH	Alkal.	0	4	10
2	Susp. carcinomatis	20 „	schwach sauer	200	Spuren	—	A = 20 L = 8	10	0	0
3	Ulcus rotund. (Susp.)	27. 7. 10 ccm 11. 8. 34 „	Alkal. do.	1 40	50 2,5	— —	A = 41 L = 25	40	Spuren	0
4	Icterus c. splenomegalia	—	—	40	Spuren	1,1 ccm $^1/_{10}$ N NaOH	A = 43 L = 31	40	Spuren	0
5	Icterus catarrh.	—	—	40	6,2	—	A = 50 L = 32	40	Spuren	0
6	Enteroptosis. Hysteria	4 ccm	Alkal.	4	—	—	A = 57 L = 30	4	Spuren	Spuren
	Hyperaciditas	10 „	do.	200	Spuren	—	A = 75 L = 50	40	0	0
	Gastritis hypacid. Neurast.	15 „	do.	200	200	2,1 ccm $^1/_{10}$ N NaOH	—	200	0	0
	Anaciditas. Insuf. pancreat.	10 „ 8 „ 10 „	do. do. do.	0 0 1	5 5 —	— — 2,9 ccm $^1/_{10}$ N NaOH	Alkal. — Alkal.	— — 20	— — 0	— — 50



Literatur.

1) Ehrmann, Diese Zeitschr. Bd. 69. — 2) Schmidt u. Strasburger, Die Fäzes. — 3) Sahli, Lehrb. der klin. Untersuchungsmethoden. — 4) Schlecht, Zur Methodik der Pankreasfunktionsprüfung. Zentralbl. f. innere Med. 1909. Nr. 9. — 5) Orlowski, Zum klinischen Studium der Trypsinabsonderungsfähigkeit des Pankreas. Diese Zeitschr. Bd. 76. — 6) Boas, Ueber Darmsaftgewinnung beim Menschen. Diese Zeitschr. Bd. 10. — 8) Boldyreff, Der Uebertritt des natürlichen Gemisches aus Pankreassaft, Darmsaft und Galle in den Magen. Pflügers Arch. Bd. 121. — 9) Volhard, Ueber die Untersuchungen des Pankreassaftes usw. Münchener med. Wochenschrift. 1907. Nr. 9. — 10) Faubel, Untersuchungen über den menschlichen Bauchspeichel. Hofmeisters Beiträge. Bd. 10. — 11) Lewinski, Die Gewinnung des Pankreassekretes aus dem Magen. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 37. — 12) Molnar, Ueber die Frage des Uebertrittes von Pankreassaft in den Magen. Diese Zeitschr. Bd. 67. — 13) v. Koziczkowsky, Zur Prüfung der Pankreassekretion usw. Ebenda. Bd. 68. — 14) Wohlgemuth, Untersuchungen über Diastasen. Biochem. Zeitschr. Bd. 9. — 15) Ehrmann u. Lederer, Ueber das Verhalten des Pankreas bei Achylie und Darmazidität des Magens. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 20. — 16) Neuberg, Der Harn. Bd. 2. — 17) Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. — 18) Einhorn, Arch. f. Verdauungskrankh. 1909. Berliner klin. Wochenschr. 1910 u. 1912. — 19) Biondi und Salomon, Wiener klin. Wochenschrift. 1913.



XXII.

Aus der priv. Klinik von DDr. S. Grosglik, R. Hertz und A. Landau
in Warschau.

Klinische Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit des Pankreas.

II. Mitteilung.

Ueber die Speichel- und Pankreasdiastase.

Von

Anastazy Landau und **Adolf Rząśnicki.**

In unseren Untersuchungen über das Regurgitieren des Duodenalinhalts in den Magen und über den Wert dieser Erscheinung für diagnostische Zwecke haben wir uns nicht auf das Studium des tryptischen Ferments beschränken wollen. Wir waren der Meinung, dass, je vielseitiger diese Untersuchungen sein werden, desto sicherer auch die aus ihnen gezogenen Schlüsse sind. Aus diesem Grunde haben wir unser Forschungsgebiet auf das diastatische Ferment ausgedehnt. Es war vorauszusehen, dass wir hier auf Hindernisse stossen werden, welche beim Studium des tryptischen Ferments nicht vorkommen konnten. Denn während für das letztere das Pankreassekret die einzige Quelle darstellt, ist die Sachlage bei der Diastase ganz anders; diese gelangt in den Magen nicht bloss mit dem Duodenalinhalt, sondern wird ausserdem reichlich mit dem Speichel verschluckt. Es war also vor allen Dingen die Frage zu lösen, ob es möglich sei, im Magen die Pankreas- und Speicheldiastase voneinander zu unterscheiden.

Sehen wir zunächst Tabelle I (siehe 1. Mitteilung) durch, wo die Werte für den Diastasegehalt in den von uns untersuchten Fällen zusammengestellt sind. Wir haben schon in der 1. Mitteilung erwähnt, dass wir uns zur quantitativen Diastasebestimmung der Wohlgemutschen Methode bedient haben, wozu der Mageninhalt mittels 5 proz. Sodalösung neutral oder schwach alkalisch (auf Lackmus) gemacht wurde. Wir haben im ganzen 61 Untersuchungen ausgeführt; in 36 unter diesen haben wir im Mageninhalt Diastase nachweisen können; schliessen wir aber von diesen 36 Fällen jene aus, wo nur Spuren von Diastase nachweisbar waren, und betrachten wir als positiven Befund nur einen Diastasegehalt von mindestens einer Einheit, so bleiben nur 24, d. h. 40 pCt. positive Fälle übrig. Betrachten wir diese letzteren Fälle näher,





so werden wir uns überzeugen können, dass die Hälfte Personen betrifft, in deren Mageninhalt freie Salzsäure nicht vorhanden war. Fälle ohne freie HCl hatten nur 12, und in allen haben wir ein diastatisches Ferment — von 3 bis 13 Einheiten — gefunden. Fälle mit freier HCl hatten wir 49; unter diesen war das Ergebnis in 50 pCt. negativ, in 25 pCt. waren Spuren von Diastase vorhanden, und in 25 pCt. (12 Fällen) war der Diastasegehalt 1,3—6,6 Einheiten. Diese Zahlen beweisen klar den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der Diastase im Mageninhalt und der freien HCl; bei HCl-Mangel finden wir die Diastase konstant, bei der Gegenwart freier HCl sind nur 25 pCt. positive Ergebnisse zu verzeichnen.

Wir kehren jetzt zu der in der Einleitung gestellten Frage zurück, nämlich zur Frage der Herkunft der im Magen gefundenen Diastase. Seit den Untersuchungen von v. Velden und Chittenden wissen wir, dass die Stärkeverdauung durch das Speichelptyalin im Magen bis zu dem Moment dauert, wo die freie HCl erscheint; dann hört die Diastasewirkung auf, und es beginnt die Pepsinverdauung. In den Fällen mit HCl-Mangel konnte folglich die gefundene Diastase vor allem aus dem Speichel stammen; es war zwar im Mageninhalt zweifellos auch die Pankreasdiastase vorhanden, worüber man aus der Trypsingegenwart schliessen konnte. Wir verfügen aber nicht über Methoden, um unter solchen Bedingungen Diastase verschiedener Herkunft voneinander zu unterscheiden. Wohlgemut, Slosse und Limbosch haben nachgewiesen, dass die verdauenden Eigenschaften der Speichel- und Pankreasdiastase ganz gleich sind, denn beide spalten Stärke in Maltose.

Gestalten sich aber in Fällen mit freier HCl die Bedingungen für die Beurteilung der Herkunft der Diastase günstiger? Da die Spaltungsprodukte der Stärke durch den Speichel und das Pankreasferment ganz dieselben sind, so musste man einen anderen Weg wählen; man musste sich überzeugen, ob die Widerstandsfähigkeit der Speichel- und Pankreasdiastase gegen die Einwirkung des Magensaftes bzw. der Salzsäure dieselbe oder eine verschiedene ist.

Zu diesem Zwecke haben wir eine Reihe von Versuchen ausgeführt, in welchen wir Speichel und Pankreassekret, welches wir von einem Kranken mit traumatischer Pankreasfistel erhalten haben, künstlicher Verdauung durch Magensaft oder $^1/_{40}$ Normal-Salzsäure mit Pepsin oder reine $^1/_{40}$ Normal-Salzsäure (Azidität 26) unterwarfen. Wir wollen die Versuchsprotokolle nicht in toto anführen, denn die Ergebnisse waren ganz eindeutig. Wir werden nur einige hier anführen:

Versuch Nr. 3. Zu 18 ccm Magensaft ohne Diastase wurden 9 ccm Speichel, dessen verdauende Kraft 500 D[1]) betrug, zugesetzt. Da die Reaktion mit Kongo nach dem Mischen negativ war, wurden noch 4 ccm

1) D bedeutet eine Einheit Diastase.



$^1/_{20}$ Normal-HCl, bis zur deutlichen Reaktion mit Kongo, zugesetzt. Die Titrierung ergab folgende Werte: freie HCl 6, Gesamtazidität 32. Sofort nach der Vermengung des Speichels mit Magensaft und $^1/_{20}$ Normal-HCl wurden 4 ccm der Mischung mittels 1 ccm 5 proz. Sodalösung neutralisiert und auf Diastase untersucht, der gebliebene Rest wurde in den Brutschrank gestellt und nach 30, 45, 60 Minuten und nach 24 Stunden auf Diastase untersucht. Die Ergebnisse waren folgende:

Tabelle I.

Speichel + Magensaft + 1 ccm Soda; ohne Brutschrank	Speichel + Magensaft; nach 30 Minuten Brutschrank + 1 ccm Soda	Nach 45 Minuten	Nach einer Stunde	Nach 24 Stunden
D = 2,5	D = 2,5	D < 2,5	D = Spuren	D = minimale Spuren

Wir haben 5 derartige Versuche alle mit demselben Ergebnis ausgeführt. Der blosse Zusatz von Magensaft oder $^1/_{40}$ Normal-Salzsäure mit Pepsin zum Speichel genügte, um die Diastasewirkung fast vollständig zu hemmen; die geringen Ueberreste des Ferments, welche nach der Mischung von Speichel mit dem Magensaft in aktivem Zustande übrig blieben (2,5 D von 500 D), schwanden allmählich beim Stehen im Brutschrank. In Versuchen, in welchen zum Speichel $^1/_{40}$ Normal-Salzsäurelösung mit Pepsin oder reine $^1/_{40}$ Normal-Salzsäurelösung zugesetzt wurde, wurde er vollständig inaktiviert, so dass man selbst diese minimalen Quantitäten aktiven Ferments nicht mehr nachweisen konnte.

(10 ccm Speichel + 20 ccm $^1/_{40}$ Normal-HCl [Gesamtazidität 26]: die Gesamtazidität der Mischung 22, freie HCl 20; nach der Mischung wurde zu 4 ccm 1 ccm 5 proz. Sodalösung zugesetzt und auf Diastase untersucht; die Stärke wurde in keinem Probierröhrchen verdaut, D = 0.)

Mit dem Safte aus der Pankreasfistel haben wir analoge Versuche ausgeführt:

1. Zu 10 ccm Pankreassaft mit Gehalt an D = 5 wurden 15 ccm Magensaft (Gesamtazidität 43, freie HCl 31, D = 0) zugesetzt; da die Mischung mit Kongo nicht reagierte, wurden nech 8 ccm $^1/_{20}$ Normal-HCl zugesetzt. Die Titrierung der Mischung lieferte folgende Werte: Gesamtazidität 30, freie HCl 10.

Tabelle II.

4 ccm Mischung ohne Brutschrank + 1 ccm Soda	Nach 70 Minuten im Brutschrank + 1 ccm Soda	Nach 45 Minuten im Brutschrank + 1 ccm Soda	Nach einer Stunde im Brutschrank	Nach 24 Stunden
D = 2,5	D < 2,5	D = Spuren	D = Spuren	D = 0

2. 10 ccm Pankreassaft (D = 250) + 20 ccm $^1/_{40}$ Normal-HCl; Gesamtazidität 12, freie HCl 6; unmittelbar nach dem Zusetzen der



Salzsäure wurden 4 ccm der Mischung mittels 5 proz. Sodalösung alkalisiert. Die Mischung verdaute Stärke nicht mehr, so dass die blosse Zusetzung von Salzsäure 250 D vollständig gehemmt hat.

Diese Versuche beweisen ebenso wie die Versuche von Wohlgemut, dass die Speichel- und Pankreasdiastase auf Magensaft und Salzsäure in derselben Weise reagieren. In einer Mischung, welche eine minimale Menge freier HCl enthält (in unseren Versuchen 6) geht die ganze Diastase in inaktiven Zustand über, und die sofort ausgeführte Neutralisierung ist nicht imstande, diese Inaktivierung zu verhindern. Wenn auch aus den Versuchen von Panzer (Zeitschr. f. physiol. Chemie. Nr. 82) folgt, dass die Hemmung der Diastasewirkung von einer losen Bindung derselben mit HCl abhängig ist, und dass man durch Abspaltung der letzteren im Vakuum der Diastase die verlorengegangene verdauende Wirkung wiedergeben kann, so ist doch vom physiologischen Standpunkt die Einwirkung des Magensaftes auf Diastase mit der Vernichtung der letzteren gleichwertig. Kurz, wir sind in jenen Fällen, in welchen wir im Magensaft Diastase gefunden haben, nicht imstande, zu entscheiden, woher diese stammte: aus dem Speichel oder dem Pankreas, denn die verdauenden Eigenschaften dieser beiden Fermente und ihre Empfindlichkeit auf Magensaft sind einander gleich.

Wir müssen zu dem Schlusse gelangen, dass die Untersuchung des Magensaftes auf Diastase als Mittel zur Diagnostizierung von Pankreasaffektionen und als Indikator für das Regurgitieren von Duodenalsaft in den Magen jeglicher klinischer Bedeutung entbehrt.



XXIII.

Aus der med. Klinik der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. Sahli).

Untersuchungen über die Hämatologie der Variola und der Vakzine.

Von

Max Schatzmann,
Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 3 Kurven im Text.)

Der Ausbruch einer Pockenepidemie in einer der Nachbargemeinden Berns bot mir Gelegenheit, bei 7 Variolakranken Untersuchungen über das Verhalten der weissen Blutkörperchen anzustellen, wozu mich Herr Prof. Sahli anregte.

Es lag mir daran, festzustellen, ob das Blutbild

1. irgend welche prognostische Schlüsse auf den Verlauf der Erkrankung ziehen lasse,
2. ob es diagnostisch und zur retrospektiven Diagnose, ähnlich wie z. B. bei Typhus abdominalis, verwendet werden kann.

Im weiteren wollte ich sehen, ob bei Vakzinierten ähnliche Blutveränderungen vorkommen wie bei Variola.

A. Variola.

Ueber das Vorkommen einer Leukozytose bei Variola sind bisher alle Autoren einig, nur differieren die Angaben in Bezug auf den Zeitpunkt des höchsten Standes der Leukozytose. Zuerst wurde diese Leukozytose festgestellt durch Brouardel. Er fand [zit. bei Weil (18)] die relativ höchste Leukozytenzahl am 6. Krankheitstage. Die weissen Blutkörperchen vermehren sich im apyretischen Stadium vor der Suppuration. Nach Eintritt der letzteren vermindert sich ihre Zahl. Eine spätere Vermehrung lässt auf Komplikationen schliessen. Bei Variolois und Purpura variolosa fand Brouardel keine Leukozytose. Dieses ähnliche Verhalten der beiden inbetreff der Schwere extremen Krankheitsformen ist erklärlich, wenn man bedenkt, dass eine geringgradige Leukozytose oder das Fehlen einer solchen ebensowohl durch schwache Virulenz der Infektion als durch ein Unvermögen des Organismus auf den Reiz zu reagieren, bedingt sein kann.

Im Gegensatz hierzu fand Verstraeten (zit. bei Weil) einen Parallelismus zwischen der Schwere der Erkrankung und der Höhe der Leukozytenzahlen. Besonders hohe Werte fand er bei den hämorrhagischen Formen.



Auch von Halla (3) und Pée (12) wurde die Leukozytose bei Variola festgestellt. Beide berichten von je einem Fall, bei dem bereits im Eruptionsstadium Leukozytose bestand.

Ausgedehntere Untersuchungen über das quantitative Verhalten der weissen Blutkörperchen hat R. Pick (13) angestellt. In der überwiegenden Mehrzahl seiner Fälle fand er keine Steigerung der Leukozytenzahl im Eruptionsstadium. In einzelnen Fällen sogar subnormale Leukozytenzahl. Im Suppurationsstadium tritt nach seinen Untersuchungen fast durchweg Leukozytose ein und zwar geht das Ansteigen der Leukozytenkurve der Suppuration voran. Der Moment des Anstieges geht um 1—3 Tage dem Temperaturanstieg der Suppuration vorauf und erreicht allmählich am 9.—11. Krankheitstag den Gipfelpunkt.

Im weiteren Verlauf geht der Parallelismus der Leukozytenkurve und der Suppurationsfieberkurve mehr oder weniger verloren. Die Leukozytose soll sich meist proportional der Schwere des Falles verhalten, mit Ausnahme letal verlaufender Fälle, bei denen Leukozytose fehlt.

R. Pick beschreibt verschiedene Fälle, bei denen es den Anschein hat, als hätte man eine abklingende Leukozytose der allerersten Krankheitstage vor sich. Er selber glaubt zwar nicht an eine Leukozytose des Initialstadiums.

Hier möchte ich auf die Untersuchungen von Sobotka (16) hinweisen, der in zwei Fällen, wo schon im Inkubations- und Prodromalstadium Leukozytenzählungen vorgenommen wurden, in beiden Fällen Leukozytose konstatieren konnte, welche am 6. und 7. Tage nach der mutmasslichen Infektion auftrat und bis zum 10. Tage andauerte. In verschiedenen Fällen bei Verdacht auf Variola wurden Blutkörperchenzählungen vorgenommen und bei den Fällen, wo die Vermutung zutraf, fand sich, dass zur Zeit des Initialfiebers die Zahl der Leukozyten meist eine auffällig geringe war.

Es geht aus den Untersuchungen Sobotkas hervor, dass mit dem Eintritt des Initialfiebers die Zahl der weissen Blutkörperchen absinkt.

Sobotka hat auch das Verhalten der Leukozyten bei Vakzinierten studiert und kam dabei zu folgendem Resultat:

Die Vakzine veranlasst regelmässig Leukozytose, welche zumeist am 3. oder 4. Tage nach der Impfung auftritt, dann 3—4 Tage anhält, um durchschnittlich am 7. und 8. Tage von der Impfung an gerechnet abzusinken. Dieser Abfall erfolgt oft bis unter die Norm und die Abnahme dauert 3—5 Tage. Am 10.—12. Tage nach der Impfung tritt regelmässig abermals Leukozytose auf, deren Dauer 2—6 Tage beträgt. Die Höhe der ersten Leukozytose schwankte zwischen 12000 und 23000, die der zweiten zwischen 10000 und 17000. Das Absinken ging bis zu 3500. Es entspricht gewöhnlich der tiefste Stand der Leukozytose der höchsten Erhebung der Temperaturkurve am 8.—10. Tage. Die erste Leukozytose geht sonach den lokalen Erscheinungen und dem eigent-



lichen Vakzinefieber voraus, während auf der Höhe dieser Erscheinung eine Verminderung der Leukozyten oft bis unter die Norm eintritt. Die beobachtete Leukozytose war stets polynukleär.

Es besteht also eine Analogie zwischen dem Verhalten der weissen Blutkörperchen bei Vakzine und demjenigen bei Variola. In beiden Fällen findet sich Leukozytose im Inkubationsstadium, sowohl bei Variola als auch bei der Vakzine erfolgt nun eine Abnahme der Leukozytenzahl, worauf dann eine zweite Leukozytose eintritt, welche bei der Variola im Gegensatz zur Vakzine eine beträchtliche Höhe erreichen kann.

v. Pirquet (21) macht auf die Analogie des von Sobotka festgestellten Leukozytenbildes der Vakzine mit dem Verhalten der Leukozyten bei der Serumkrankheit aufmerksam.

Auch bei der Serumkrankheit tritt nach einer nicht immer deutlichen Vermehrung vor oder mit den ersten Symptomen ein starker Abfall der Leukozytenzahl besonders auf Kosten der polynukleären Elemente ein.

Nebenbei möchte ich anführen, dass Sobotka zuweilen ein Sinken des Hämoglobingehalts im Anschluss an Vakzination feststellen konnte. Ausgesprochene Beispiele hierfür boten namentlich rachitische oder anderswie chronisch erkrankte, schlecht genährte Kinder, bei denen der Hämoglobingehalt vor der Impfung bereits ein niedriger war. Es hat sich dies auch bei uns in einem Fall schwerer Rachitis mit Anämie bestätigt.

Damit wären die Arbeiten besprochen, die sich wesentlich mit dem quantitativen Verhalten der weissen Blutkörperchen im allgemeinen bei Variola und Vakzine befassen.

Als erste haben dann Courmont und Montagard (2) das Blut Variolakranker auf die einzelnen Leukozytenarten hin untersucht. Die Autoren fanden zunächst eine deutliche, wenn auch nicht sehr starke Zunahme der Gesamtleukozytenzahl, die schon vor der Pustelbildung einsetzte. Diese Leukozytose steigt noch während der Eiterung an, um dann allmählich abzufallen. Die Vermehrung betrifft immer die einkernigen Formen. Die Werte der Polynukleären sind stets relativ unternormal, ihre Zahl kann sinken bis 39 pCt. Diese Mononukleose findet sich auch bei sehr leichten Fällen und dauert bis weit in die Rekonvaleszenz hinein. Bei Eintritt von Komplikationen wandle sich das Leukozytenbild, es entstehe Polynukleose.

Die schweren namentlich die hämorrhagischen Formen zeigten oft eine grössere Menge von Myelozyten und Normoblasten. Nach Auffassung der Autoren kann die Untersuchung des Blutes zur Diagnose der Variola herangezogen werden. Auch eine retrospektive Diagnose sei möglich.

Derselben Meinung ist auch E. Weil (18). Auch er hat eine ähnliche Leukozytenformel aufgestellt wie Gourmont und Montagard. Weil führt Beispiele der Verwertbarkeit des Blutbildes der Variola zur Dif-



ferentialdiagnose an, so gegenüber Masern, Scharlach, Akne, Erythema multiforme, sekundärem Syphilid und Purpura gravis. Bei all diesen Erkrankungen fehlte die Mononukleose. Varizellen sollen ein ganz analoges Blutbild bedingen wie die Variola, so dass die Blutuntersuchung hier differentialdiagnostisch wertlos ist.

Des ferneren hat Weil zwei Vakzinierte und einen Patienten mit generalisierter Vakzine untersucht, alle drei waren jedoch Scharlachrekonvaleszenten, so dass die Resultate nicht eindeutig sind. Es fand sich keine Vermehrung der Lymphozyten, sondern eine Polynukleose.

Später haben auch Manicatide und Galescu (zit. bei Kämmerer) die Mononukleose bei Variola bereits in den Anfangsstadien konstatiert. Auch Margrath, Brinkerhoff und Bancroft (zit. bei Nägeli) bezeichnen das Anwachsen der mononukleären Zellen als charakteristisch für Variola. Nach dem Arnethschen System wurde das Blut be Variola von Cabral di Mello (zit. bei Kämmerer) untersucht und dabei ein Vorwiegen der wenig gelappten Zellkerne gefunden, also eine sog. Verschiebung des Arnethschen Blutbildes nach links. Ich kann diesen Befund für die schwereren meiner Fälle bestätigen, ohne jedoch systematisch nach diesem Prinzip untersucht zu haben. Die letzte Arbeit über das Leukozytenbild bei Variola stammt von Kämmerer (5); in Uebereinstimmung mit den früheren Feststellungen fand auch er eine nicht sehr hochgradige Gesamtleukozytose, deren Maximum in die Zeit des 7.—8. Krankheitstages fiel. Er fasst seine Untersuchungsresultate folgendermassen zusammen: Bei Variola besteht jedenfalls eine mässige Gesamtleukozytose, durchschnittlich zwischen 10000 und 20000. Sie verliert sich sehr langsam. Geringe Steigerung findet man öfters auch noch in den späteren Zeiten der Rekonvaleszenz. Die Gesamtleukozytose ist bedingt durch eine beträchtliche absolute Vermehrung der Lymphozyten, die ebenfalls schon am 5. Krankheitstage wahrnehmbar ist, in der Floritions-, Suppurations- und Eintrocknungsperiode besonders hohe Werte erreicht und bis über drei Monate nach dem Krankheitsbeginn noch als Lymphozytose bemerkbar ist. Im Anfang findet man sehr viele grosse Lymphozyten. Die neutrophilen sind prozentual vermindert, absolut durchschnittlich in normalen Mengen vorhanden, ganz im Anfang vielleicht hier und da etwas vermehrt, bei ausgeprägter Lymphozytose auch vermindert. In den ersten Tagen finden sich besonders bei schweren Fällen ziemlich viel Türksche Reizungsformen. Bei schweren Fällen findet sich in den ersten Tagen eine mässige Anzahl Myelozyten und Normoblasten. In der späteren Zeit nur noch sehr vereinzelt, bei leichten Fällen überhaupt nicht. Die grossen Mononukleären und Uebergangszellen zeigen im allgemeinen die gewöhnlichen Durchschnittswerte, scheinen aber mit dem Zurückgehen der Lymphozyten eine gewisse Vermehrung zu erfahren. Eosinophile und Mastzellen sind weder auffallend vermehrt noch vermindert, verschwinden nie ganz.

Zur Diagnose kann das Blutbild im exanthematischen Stadium nach Kämmerer mit Vorsicht, zur retrospektiven Diagnose aber nicht verwendet werden.

Eigene Untersuchungen.

Zu meinen Untersuchungen standen mir 7 Fälle zur Verfügung, wovon 2 schwere, mit konfluierenden Exanthemen zum Exitus kamen.

Wie die Epidemie eingeschleppt worden war, konnte nicht mit Sicherheit ermittelt werden. Als Erste erkrankte eine Arbeiterin einer Baumwollenspinnerei. Diese Frau M., 49jährig (als Kind geimpft), war am 9. 3. 1911 erkrankt mit Kopf- und Rückenschmerzen und Erbrechen. Nach 5 Tagen starb sie. Eine Diagnose wurde nicht gestellt. Erst post mortem wurde das Exanthem von ihren Verwandten entdeckt.

Als zweiter erkrankte Christian W., 81jährig, von dem es ebenfalls sicher steht, dass er geimpft war. Dieser war am 27. 3. 1911 akut erkrankt mit Schwindel und Erbrechen, sonst wenig Beschwerden. Keine Glieder- oder Kreuzschmerzen. Am 29. 3. masernartiges Exanthem. Nie sehr hohes Fieber. Patient kam nicht in ärztliche Behandlung. Erst nach dem letalen Ausgang am 2. 4. wurde die Diagnose gestellt.

Felix M., 6jährig, Spitaleintritt am 4. 4. Exitus am 24. 4. 1911.

Anamnese: 4. 4. Beginn der Erkrankung am 26. 3. mit Erbrechen. Am 28. 3. Auftreten des Exanthems. Das Kind war nicht geimpft. Es schlief bei seiner an Variola erkrankten Mutter, der Frau M.

Status: 4. 4. Normal entwickelter Knabe, soporös, Stimme heiser, Gesicht stark gedunsen, Augenlider verklebt. Corneae intakt. Das Gesicht und der behaarte Kopf dicht besetzt von zum Teil konfluierenden opaken Bläschen von etwa 3—4 mm Durchmesser. Inhalt der Bläschen leicht trüb. Die Bläschen zum Teil mit zentraler Delle. Auf Wangen und Nase mit Borken bedeckte Stellen, Zunge und Gaumen von Bläschen übersät. Atemluft sehr übelriechend. An Hals und Thorax stehen die Bläschen ebenfalls sehr dicht und sind daselbst von einem hochroten Hof umgeben. Ebenso an Armen und Beinen, besonders stark konfluierend an Fuss- und Handgelenk. Arme und Beine sehr stark ödematös geschwellt. Herz und Lungen ohne Besonderheiten. Keine Drüsenschwellungen. Kein fühlbarer Milztumor. Urin ins Bett gelassen.

Krankengeschichte: Zur lokalen Behandlung des Exanthems wurden hier wie auch bei den übrigen Patienten feuchte Umschläge z. T. mit 25—50 proz. Alkohol, z. T. mit Liquor Aluminii acetici (60 ccm auf $^1/_2$ l Wasser), z. T. mit $^1/_2$ proz. Wasserstoffsuperoxyd in Anwendung gebracht. Am besten schienen sich die Umschläge mit essigsaurer Tonerde zu bewähren. — 6. 4. Bläschen trüber geworden, der Halo abgeblasst, Nachlassen der entzündlichen Schwellungen, Puls 120, Temp. 38. — 8. 4. Husten, stark heisere Stimme, Bläschen am Rücken und am behaarten Kopf einfallend und eintrocknend. Ueber der ganzen Lunge reichliche trockne Rasselgeräusche, keine Dämpfung. Im Urin erhebliche Eiweisstrübung, Leukozyten, gekörnte Zylinder. Puls voll, aber frequent. Temp. 39,1. Abends Patient sehr unruhig. — 10. 4. Nur noch an den Händen und Füssen die Bläschen erhalten. Immer noch diffuse Bronchitis. — 12. 4. Patient ist apathisch. Ueber den Lungen reichlich feuchtes Rasseln in den unteren Partien. Herz nach links verbreitert. Puls sehr frequent. — 14. 4. Links hinten unten leichte Dämpfung und sehr reichliche feuchte Rasselgeräusche. Eitriger Ausfluss aus dem rechten Ohr. Die Pusteln an den Handflächen und an den Füssen zu braunen Borken eingetrocknet. — 19. 4. Auf der Kornea des linken Auges eine 3 mm grosse Ulzeration, etwas perikorneale Injektion. Patient klagt über Kopfschmerzen und erbricht. — 22. 4. Erbrechen. Patient völlig apathisch. Puls 140. Pendelrhythmus. Puls abends kaum fühlbar. Oedem der Knöchelgegend. — 24. 4. Exitus unter zunehmender Herzschwäche.

Sektionsprotokoll. 24. 4. Anatomische Diagnose: Variola, lobuläre Pneu-



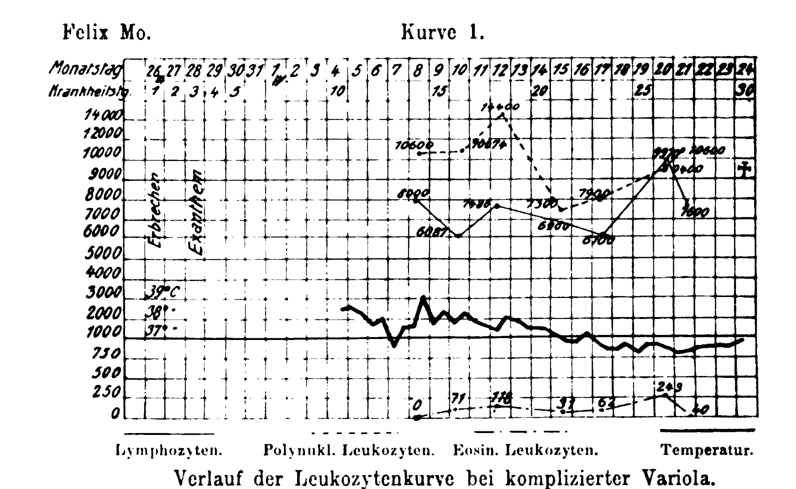
monie des linken Unterlappens, Ulcera auf den Stimmbändern, Herzdilatation, Verfettung des Myokards, der Leber und der Nieren. Subpleurale und subepikardiale Blutungen. Otitis media dextra purulenta. Eitrige Sinusthrombose. Thrombus im Zentrum erweicht. Im Ausstrich desselben keine Bakterien. In der Paukenhöhle etwas schleimiger Eiter. Im Ausstrich reichlich Leukozyten und Streptokokken. Knochenmark des Femur blassrot. Sehr viele neutrophile Myelozyten, hier und da auch Eosinophile. Reichlich Normoblasten.

Blutuntersuchungen: Es wurden hier im ganzen 10 Blutuntersuchungen vorgenommen, von denen 7 in der Kurve 1 aufgetragen sind.

Werner M., 10jährig. Eintritt am 4. 4. Exitus 7. 4. 1911.

Anamnese vom 4. 4. Erkrankung am 28. 3. mit Erbrechen und Rückenschmerzen. Am 30. 3. Ausbruch des Exanthems. Patient schlief mit seinem pockenerkrankten Grossvater. War nicht geimpft.

Status: Gutentwickelter Knabe in soporösem Zustande. Am ganzen Kopf sehr dicht stehende meist konfluierende Bläschen, die meisten mit zentraler Delle, Bläscheninhalt klar. Umgebung der Bläschen gerötet. Das ganze Gesicht unförmlich



Verlauf der Leukozytenkurve bei komplizierter Variola.

gedunsen. Augenlider stark geschwellt. Auf der Zunge und am Gaumen sehr dicht stehende Bläschen. Mit grosser Mühe wird ein braunroter zäher Schleim ausgehustet, dabei ein höchst widerlicher Fötor. Stimme heiser. Sehr dicht stehen die Bläschen am Hals und an den Extremitäten. Brust und Rücken gleichmässig übersät von Bläschen. Noch keine vereiterten Bläschen. Respiration beschleunigt. Temp. 39,8 C. Puls 120. Lungen und Herz o. B. Milz weder palpierbar noch perkutorisch vergrössert. Leber in der Mamillarlinie den Rippenbogen um zwei Finger breit überragend. Urin: erhebliche Eiweisstrübung.

Krankengeschichte: 5. 4. Temp. 38,5. Puls 96. Die entzündliche Schwellung der Haut nimmt noch zu. Atmung röchelnd.

6. 4. Temperatur gegen Abend ansteigend. Puls kaum zählbar. Patient wird äusserst erregt. Links hinten unten eine Dämpfung. Rasselgeräusche beiderseits hinten unten. Kein Bronchialatmen. Auf dem Thorax links eine tiefe, etwa frankenstückgrosse Hautblutung. — 7. 4. Exitus unter Erregung.

Sektionsprotokoll: Anatomische Diagnose: Variola. Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen. Verfettung des Myokards, der Leber und der Nieren. Hämorrhagien im Magen, Pleura und Pia. Lobuläre Pneumonie.



Die einzige Blutuntersuchung am 9. Krankheitstage ergab eine Gesamtzahl von 11600. P. 1700. L. 7400. Eosinophile 232. Grosse Mononukleäre 1500. Myelozyten 730.

Frau S., 32jährig. Eintritt am 4. 4., Austritt am 16. 5. 1911.

Anamnese vom 4. 4. Erkrankung am 23. 3. mit Fieber, Kopfschmerzen und Schmerzen in der Lendengegend. — Am 24. 3. hohes Fieber und Mattigkeit. — Am 26. 3. Ausbruch des Exanthems. Patientin ist als kleines Kind geimpft worden. Verkehrte im Hause der Frau M.

Status am 5. 4. Temp. 37,2. Puls 62. An den Extremitäten vereinzelt stehende rote Stippchen, zum Teil mit borkigem Zentrum und schuppendem Rand. Einzelne Effloreszenzen stellen noch ganz kleine, wenig durchsichtige Bläschen dar. Ziemlich dicht stehen die z. T. aufgekratzten, z. T. eingetrockneten Bläschen am Rücken. Auf der Mundschleimhaut keine Bläschen. Keine fühlbaren Drüsen. Herz und Lungen o. B. Milz und Leber nicht vergrössert. Urin o. B.

Krankengeschichte: 6. 4. Völliges Wohlbefinden. Temperatur unter 37 o. Am Rücken noch einzelne frische Effloreszenzen.

15. 4. Die eingetrockneten Effloreszenzen heilen unter Pigmentierung ab. — Am 21. 4. leichtes Nachfieber. — Am 16. 5. entlassen.

Von den 16 Blutuntersuchungen, die alle in die Rekonvaleszenz fallen, sei als Beispiel nur die eine angeführt vom 14. Krankheitstag: Gesamtzahl 12800. P. 3600. L. 8500. Eosinophile 256. Grosse Mononukleäre 307. Myelozyten 50.

Frau Sch., 29jährig. Eintritt 4. 4., Austritt 16. 5. 1911.

Anamnese: Patientin erkrankte ungefähr am 26. 3. mit Fieber, Schwindelgefühl, Brechreiz, Mattigkeit, Glieder- und Rückenschmerzen. Sie bemerkte das Exanthem erst am 31. 3. Im ganzen nur sehr wenige Effloreszenzen. Schon am 31. 3. sollen einzelne Bläschen bestanden haben. Sukzessive wurden alle die Effloreszenzen bis zum 2. 4. zu Bläschen. Als Kind geimpft. Zum zweiten Mal mit 10 Jahren. Lebt im gleichen Haus wie Frau M.

Status: 4. 4. Schwächliche Frau. Temperatur unter 37° C. Puls regelmässig, gut gespannt, nicht frequent. Am rechten Ober- und Unterschenkel ganz vereinzelte rote Fleckchen mit einer kleinen Borke. Keine Bläschen mehr. Einzelne eingetrocknete Effloreszenzen auch am Rücken und im Gesicht. Mundschleimhaut o. B. Keine Drüsen fühlbar. Lungen und Herz o. B. Leber und Milz nicht vergrössert. Urin o. B. — 15. 4. Die kleinen Borken auf den wenigen Effloreszenzen fallen ab, eine leichte braune Pigmentierung hinterlassend. — Am 16. 5. entlassen.

10 Blutuntersuchungen vom 11. Krankheitstage ab, an welchem die Bläschen bereits eingetrocknet waren. Davon seien erwähnt:

11. Krankheitstag:	Gesamtzahl 14400.	P. 7600.	L. 5300.	Eosinophile 570.
23. „	„ 9000.	P. 3300.	L. 4700.	„ 540.
34. „	„ 8100.	P. 5100.	L. 2500.	„ 113.

Hans Mi., 17jährig. Eintritt 13. 4., Austritt 30. 5. 1911.

Anamnese (13. 4.): Seit dem 11. 4. Unwohlsein, Frösteln und Brechreiz. Keine Kreuzschmerzen, kein Schüttelfrost. — Am 13. 4. Auftreten des Exanthems. Infektion in der Wohnung der Frau Sch. Als Kind nicht geimpft. Erste Impfung erst am 3. 4. 1911, welche sehr heftig anging.

Status: 13. 4. Temp. 37,5. Puls nicht frequent. Haut: Ueber den ganzen Körper disseminierte rote Stippchen, teils auch schon grössere Papeln. Besonders dicht stehend auf dem Kopf. Noch keine Bläschen. Am linken Oberarm drei grosse, bereits im Eintrocknen begriffene Impfpusteln. Umgebung derselben stark gerötet bis etwa 5 cm im Umkreis. Innerhalb dieses Hofes verschiedene etwa 3 mm grosse, sehr stark erhabene wasserhelle Bläschen. Axillardrüsen vergrössert, druckempfindlich. Am

Gaumen und an der hinteren Pharynxwand auf der diffus geröteten Schleimhaut leicht erhabene, linsengrosse, weissschimmernde Flecken. Tonsillen stark gerötet. Keine Drüsen fühlbar. Herz und Lungen o. B. Leber und Milz nicht vergrössert. Urin o. B.

Krankengeschichte: 15. 4. Aus den Stippchen und Papeln sind stellenweise deutliche Bläschen geworden. — 16. 4. Am ganzen Körper Bläschenbildung. Die Bläschen z. T. schon ausgesprochen trüb, gelblich. Auch auf dem behaarten Kopf sehr dicht stehende Bläschen, die starkes Spannungsgefühl verursachen. Temperatur im Ansteigen. — 17. 4. Temperatur 38,5. Im Gesicht einzelne Bläschen im Zentrum etwas eingezogen. Starkes Jucken der Bläschen. — 19. 4. Temperaturabfall. Die Pusteln an den Extremitäten sehr gross, immer noch sehr gespannt, ohne Nabel. Die kleinen Bläschen im Gesicht und am Rücken bereits am Eintrocknen. Die Effloreszenzen am Gaumen sind verschwunden. — 21. 4. Fast alle Pusteldecken abgefallen. Rote, glänzende, über die Umgebung erhabene Flecken hinterlassend. — 23. 4. Alle Pusteln eingetrocknet. Die Krusten und Borken abgefallen. — 5. 5. Etwas Nachfieber. Seit Patient aufsteht, etwas frequenter Puls. — 30. 5. Entlassen.

Von den 18 Blutuntersuchungen sind 10 in Kurve 2 eingetragen.

Alfred B., 45jährig, Sanitätsgehilfe. Eintritt 20. 4., Austritt 16. 5. 1911.

Anamnese: Patient erkrankte am 16. 4. mit Frösteln, Mattigkeit, Kopfweh und Kreuzschmerzen von ziemlicher Intensität. Kein Erbrechen, kein Schüttelfrost. Temp. 38,8. — 18. 4. Geringe Benommenheit. — 19. 4. Patient verwirrt, deliriert, beständig hohes Fieber, bis am Abend die Temperatur auf 37,5 abfällt. Auftreten des Exanthems. Patient half am 4. 4. beim Einsargen des an Pocken gestorbenen Christian W. Er ist viermal geimpft; zum ersten Mal als kleines Kind, dann in den Jahren 1886 und 1906. Bei der letzten Impfung vor 3 Jahren heftige Reaktion mit starker Blasenbildung und Drüsenschwellung.

Status: 20. 4. Sensorium frei. Immer noch leichte Kreuzschmerzen, Puls nicht beschleunigt, Temperatur unter 37° C. Haut: An beiden Schultern mehrere grosse alte Impfnarben. Ueber den ganzen Körper verstreut vereinzelte Stippchen mit stark hyperämischem Hof. Im ganzen sehr wenig Effloreszenzen. Herz und Lungen o. B. Milz nicht zu fühlen, auch perkutorisch nicht vergrössert. Urin o. B.

Krankengeschichte: 21. 4. Der hyperämische Hof um die einzelnen Effloreszenzen, die z. T. zu deutlichen Bläschen geworden sind, noch ausgesprochener. — 22. 4. Von gestern auf heute noch einzelne frische Stippchen aufgeschossen. Temperatur unter 37° C. — 24. 4. Einzelne der Bläschen deutlich getrübt, gelblich; immer noch leichte Kreuzschmerzen. — 28. 4. Die Bläschen beginnen einzutrocknen. — 1. 5. Die Bläschen überall zu kleinen leicht abzukratzenden Borken eingetrocknet. Im Urin leichte Eiweisstrübung. – 15. 5. entlassen.

16 Blutuntersuchungen. Aus diesen sind folgende herausgegriffen:

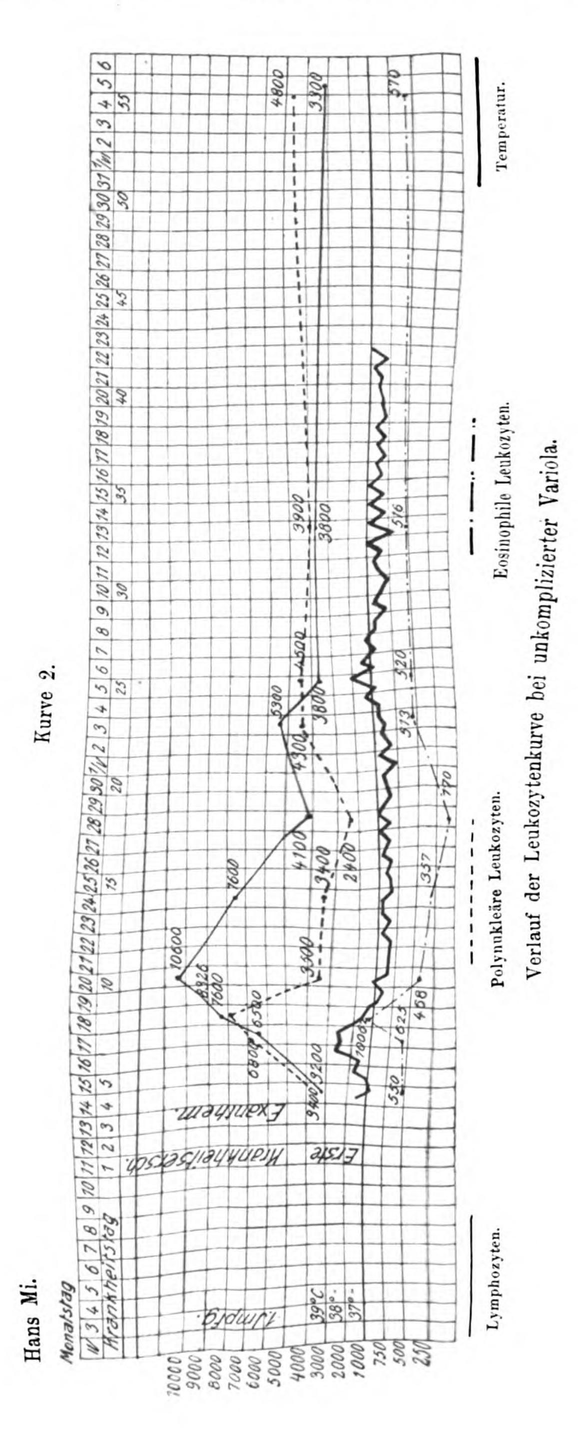
6.	Krankheitstag:	Gesamtzahl	5300.				
9.	„	„	6900.	P. 2600.	L. 3700.	Eosinophile	200.
11.	„	„	8100.	P. 2600.	L. 4900.	„	240.
18.	„	„	10200.	P. 3500.	L. 5800.	„	240.
49.	„	„	6600.	P. 3300.	L. 2700.	„	300.

Ernst Gf., 16jährig. Eintritt 17. 4., Austritt 30. 6. 1911.

Anamnese: 18. 5. Beginn der Erkrankung mit sehr heftigen Kreuzschmerzen am 14. 4. Frösteln, Schwächegefühl, Erbrechen, Kopfschmerzen. — Am 16. 4. Nachlassen des Fiebers; am Nachmittag dieses Tages Auftreten des Exanthems. Patient war am 8. 4. zum ersten Mal geimpft worden. Kräftige lokale Reaktion. Wann das Maximum derselben eintrat, weiss Patient nicht. Die Mutter des Patienten ist in der gleichen Fabrik angestellt wie die an Pocken erkrankte Frau S. Keine direkte Berührung mit den Pockenkranken.



Kurve 2.



Verlauf der Leukozytenkurve bei unkomplizierter Variola.

Status: 18. 4. Kräftiger Junge von gutem Ernährungszustand. Sensorium frei. Auf der ganzen Haut mehr oder weniger reichlich disseminierte rote, leicht erhabene Flecke mit zentralem Knötchen. Sehr dicht stehen die Papeln im Gesicht, daselbst einige konfluierend. Auch der behaarte Kopf von Effloreszenzen besetzt. Am Gaumen und an den Gaumenbogen weissliche bläschenartige Gebilde mit gerötetem Hof. Ebenso an der hinteren Pharynxwand. Tonsillen stark gerötet. Herz und Lungen o. B. Leber leicht vergrössert. Milz perkutorisch bis in die vordere Axillarlinie reichend, nicht palpabel. Im Urin Spuren von Eiweiss.

Krankengeschichte: 19. 4. In der Nacht Delirien. Die Effloreszenzen zu deutlichen, stellenweise konfluierenden hellen Bläschen geworden, diese zentral leicht gedellt. — 20. 4. Beginn des Suppurationsfiebers. — 21. 4. Die Bläschen heute etwas trüber, alle mit stark hyperämischem Hof. Die meisten gedellt. Auf den Lungen diffuse trockene Bronchitis. Temp. 39,7° C. — 23. 4. Sehr starke entzündliche Schwellung der Haut der Extremitäten. Die Bläschen stark trüb geworden. In den Axillargruben und in den Leisten weiche auf Druck leicht schmerzhafte Drüsen fühlbar. Milz nicht palpabel. — 24. 4. Im Gesicht die Bläschen am Eintrocknen. Am Rücken einzelne aufgescheuert. Patient ist sehr erregt, dabei euphorisch. Temp. 40,6° C. — 26. 4. Am Rücken die Pusteln am Abfallen. In einige Pusteln auf der Vorderseite der Unterschenkel sind Blutungen erfolgt. Patient weniger erregt. Temperatur abfallend. — 28. 4. Abendtemperatur wieder auf 40,1° C. — 29. 4. Am Rücken ein Nachschub von frischen Bläschen. An den Extremitäten die Pusteln zu braunen Krusten eingetrocknet. — 3. 5. Immer wieder Nachschübe von frischen, sehr rasch vergänglichen Bläschen. — 8. 5. Die Borken bis auf einige wenige abgefallen. An der Vorderseite der Unterschenkel frische Hämorrhagien. — 13. 5. Abnahme der Urinmenge. Starke Eiweisstrübung (4 pM.). — 15. 5. Nur noch 2 pM. Eiweiss. — 30. 5. entlassen. Im Urin nur noch Spuren Eiweiss.

Auch hier seien von den 27 Blutuntersuchungen nur einzelne angegeben.

5. Krankheitstag: Gesamtzahl 8500. P. 4080. L. 3300. Eosinophile 170. Grosse Mononukleäre 370. Myelozyten 50.

9. Krankheitstag: Gesamtzahl 12300. P. 7500. L. 3300. Eosinophile 690. Grosse Mononukleäre 490. Myelozyten 50. Reizungsformen 200.

14. Krankheitstag: Gesamtzahl 20400. P. 6900. L. 11800. Eosinophile 120. Grosse Mononukleäre 856. Myelozyten 204.

27.	Krankheitstag:	Gesamtzahl 13800.	P. 7700.	L. 4400.	Eosinophile	740.
50.	„	„ 11300.	P. 4200.	L. 5400.	„	930.
74.	„	„ 10500.	P. 4500.	L. 4100.	„	980.

Die Leukozyten habe ich in gewöhnlicher Weise in der Breuerschen Kammer gezählt, und für die Entnahme des Blutes wählte ich die Zeit zwischen 5 und 6 Uhr abends. Zur Spezifizierung verwendete ich in der grossen Mehrzahl der Fälle nach Giemsa gefärbte Objektträger-Präparate. Kontrollweise aber zuweilen auch Jenner-Präparate. Wenn man auch bei den Giemsa-Präparaten oft Schwierigkeiten hat, die basophilen Leukozyten zu erkennen, so habe ich mich dennoch an diese Färbungsmethode gehalten, weil sie am besten die grossen mononukleären Leukozyten und die Uebergangszellen erkennen lässt.

Es wird nämlich eine sehr starke Vermehrung der grossen mononukleären Leukozyten Ehrlichs (nach Nägeli 44—50 pCt.) als Charakteristikum des Variolablutes hingestellt, während Lymphozyten in nur spärlicher Zahl vorkommen sollen. Diese Behauptung beruht auf einer irr-

tümlichen Auffassung der Untersuchungsresultate französischer Autoren, worauf Kämmerer aufmerksam gemacht hat. Gourmont und Montagard haben nämlich neben den kleinen Lymphozyten (5 pCt.) eine Gruppe von mittelgrossen und ziemlich grossen Mononukleären mit stark gefärbtem Kern und reichlichem nicht granuliertem Protoplasma (35—45 pCt.) von einer zweiten Gruppe von grossen Mononukleären mit blassem Kern und ungranuliertem breitem Protoplasma (5—10 pCt.) unterschieden. Unverkennbar handelt es sich bloss bei der zweiten Gruppe um grosse mononukleäre Leukozyten Ehrlichs. Immerhin soll bei Variola auch eine Vermehrung dieser Mononukleären im engeren Sinn vorkommen (nach Weil bis 12 pCt.). Es musste mir zur Entscheidung dieser Frage daran gelegen sein, die verschiedenen Arten der Mononukleären sicher voneinander unterscheiden zu können, was mit der Giemsafärbung sehr leicht gelingt. Ich kann hier vorweg nehmen, dass ich keine Vermehrung der Mononukleären gefunden habe.

Nach Ehrlich und Lazarus wurden die Leukozyten des normalen Blutes unterschieden in:

a) Lymphozyten, Normalzahl 22—25 pCt. der Gesamtzahl = 15 bis 1700 pro cmm.
b) Grosse mononukleäre Leukozyten, Normalzahl etwa 1 pCt. = 70 pro cmm.
c) Uebergangszellen, Normalzahl 3—5 pCt. = 210—350 pro cmm.
d) Polymorphkernige neutrophile Leukozyten, Normalzahl 70—72 pCt. = 49—5000 pro cmm.
e) Eosinophile, Normalzahl 2—4 pCt. = 140—280 pro cmm.
f) Mastzellen, Normalzahl höchstens 0,5 pCt. = 35 pro cmm.

Uebereinstimmend mit den früheren Untersuchungen fand sich auch in unseren Fällen eine mehr oder weniger starke Vermehrung der Gesamtleukozyten. Leider kamen nur drei Patienten im Beginn des Eruptionsstadiums zur Beobachtung. Von Bedeutung für diagnostische Verwertbarkeit scheint mir in diesem Stadium die in den drei Fällen festgestellte geringe Leukozytenzahl, die in einem Fall sogar subnormale Werte annimmt. Es wäre dieser Befund übereinstimmend mit demjenigen von R. Pick und mit der von Sobotka gefundenen Abnahme der Leukozyten zur Zeit des Initialfiebers, die offenbar bei unsern Fällen noch in das Eruptionsstadium hinein fortdauert, und die ihr Analogon findet in der bei Vakzinierten gewöhnlich am 7.—8. Tag eintretenden Verminderung der Leukozytenzahl.

Die bei unsern Variolafällen beobachtete Gesamtleukozytose hielt sich in mässigen Grenzen. Die höchste Gesamtzahl war 23000 und fand sich bei dem Fall Gf., wie dieser schon im Desikkationsstadium war und zwar wohl im Zusammenhang mit der Tatsache, dass am nächsten Tag auf dem Rücken ein Nachschub von neuen Bläschen auftrat. Ein



zweiter Höhepunkt in der Leukozytenkurve dieses Falles fiel vor den Anstieg des Suppurationsfiebers. Auf der Höhe desselben fanden sich nur 8200 Gesamtleukozyten. Im Fall Mi. erreichte die Gesamtleukozytenzahl ihren höchsten Wert erst am Tage des Ablaufes des Suppurationsfiebers. Dieser Patient, der 8 Tage vor den ersten Krankheitserscheinungen zum ersten Mal noch geimpft worden war (die Impfreaktion war eine sehr starke), bot in seinem ganzen Verlauf ein interessantes Verhalten. Nach Ablauf von sehr wenig heftigen Prodromen hatte die ganze Krankheit einen stürmischen, überstürzten Charakter. Kaum waren aus den Papeln Bläschen geworden, so waren diese am 6. Krankheitstage auch schon vereitert. Dabei waren diese Bläschen äusserst prall gespannt, gross, mastig, mit starker Rötung der Umgebung. Das Suppurationsfieber stieg auch schon am 6. Krankheitstag an. Ebenso rasch wie das Exanthem seine volle Entwicklung bis zur Eiterung durchgemacht hatte, ebenso rasch vollzog sich die Desikkation, so dass am 11. Krankheitstag bereits alle Pusteln abgefallen waren. Dieser rasche Verlauf, der mit schwerer Störung des Allgemeinbefindens verbunden war, darf wohl als allergische Erscheinung infolge der so kurz vor dem Eintreten der Prodrome erfolgten Impfung aufgefasst werden. Eine weitere Erscheinung war bei diesem Patienten beachtenswert, nämlich das frühzeitige Auftreten von Variolabläschen in der Area der Impfstelle vor Auftreten des allgemeinen Exanthems. Es wurde dies auch von Kämmerer beobachtet.

Bei dem zu Beginn des Suppurationsstadiums unter Erregungszuständen letal verlaufenden Fall W. Mo. war offenbar das Knochenmark infolge der schweren Infektion insuffizient geworden. Es fanden sich bei der einzigen Untersuchung am 9. Krankheitstag nur 11 000 Gesamtleukozyten. Man wird wie bei anderen schweren Infektionen auch hier ein solches Versagen der blutbildenden Organe als prognostisch ungünstiges Zeichen ansehen dürfen.

Bei dem zweiten schweren Fall mit konfluierendem Exanthem F. Mo., der erst am Ende der Desikkation zum Exitus kam, blieb die Gesamtleukozytose bis zum Lebensende ziemlich hoch (20 000). Im Ablauf war in allen Fällen die Gesamtleukozytose sehr unregelmässig. Noch nach Wochen zeigten sich mässige Steigerungen der Gesamtzahl.

Was nun die qualitativen Veränderungen des Blutbildes anbelangt, so ist das am ersten Auffallende und von jeher Betonte die Vermehrung der Lymphozyten. Es fand sich diese Lymphozytose in mehr oder weniger hohem Grade bei allen unseren Fällen[1]).

Bei W. Mo. waren bei der einmaligen Untersuchung die Lymphozyten um mehr als das Vierfache der Norm vermehrt, während die absolute Zahl der Polynukleären auf 1700 vermindert war. Die grosse

1) Die absolute Zahl der polynukleären Lymphozyten ist meist normal oder leicht vermehrt, kann aber bei ausgesprochener Lymphozytose auch vermindert sein.



Zahl von Myelozyten (6,3 pCt. = 730), die bei ihm gefunden wurde, bei der geringen Zahl von ausgebildeten neutrophilen, polynukleären Leukozyten war offenbar ein Zeichen dafür, dass trotz des Nachschubes gewissermassen seines letzten Aufgebots das Knochenmark die nötigen Wehrkräfte nicht mehr aufbringen konnte. Schindler (15) sieht in dem Vorhandensein einer grossen Anzahl von Myelozyten bei sinkender Leukozytose trotz ungebrochener Infektion ein Mass für die Reizung des Knochenmarks über seine normale Leistungsfähigkeit hinaus.

Bei F. Mo. kam es nur vorübergehend am 26. Krankheitstage zu einer Kreuzung der absoluten Zahl der Lymphozyten mit derjenigen der Polynukleären. Vor dem Tod waren wieder die Polynukleären in der Ueberzahl. Absolut genommen waren die Lymphozyten während der ganzen Beobachtungszeit vermehrt. Daneben blieben aber auch die absoluten Zahlen der Polynukleären hoch, was sich vielleicht erklärt durch die den Variolaprozess komplizierende Otitis purulenta (mit Streptokokken), durch die eitrige Sinusthrombose und die Bronchopneumonie. Als Begleiter dieser bis zum Lebensende anhaltenden Leukozytose fand sich auch hier bei jeder Spezifizierung ein allerdings nicht hoher Prozentsatz von Myelozyten, was auf eine intensive Tätigkeit des Knochenmarks hinweist.

Bei diesen beiden zum Exitus gekommenen Fällen fanden sich neben den Myelozyten als weitere Folge der Markreizung kernhaltige Erythrozyten.

Der Fall Bu., der, abgesehen von den äusserst heftigen mit Delirien einhergehenden Prodromen, ganz leicht verlief, wies von den ersten Untersuchungen am 9. Krankheitstag an ein Ueberwiegen der Lymphozyten auf. Diese nahmen noch bis in die 3. Krankheitswoche zu, um von da an wieder abzusinken. In der 4. Woche waren die Polynukleären wieder in der Ueberzahl.

Auch im Fall Sch. kam es in der 3. Woche zu einer Kreuzung der Lymphozyten mit den Polynukleären, aber nur für kurze Zeit. Im Fall Sa. waren von der 2. Woche an die Lymphozyten in starker Ueberzahl. Zu einer Rückkreuzung kam es erst wieder in der 7. Woche.

Desgleichen kam es in den Fällen Mi. und Gf. zu einer absoluten und prozentischen Vermehrung der Lymphozyten, beim ersten schon nach Ablauf der 1., bei letzterem erst von der 3. Krankeitswoche an. Vorübergehend waren beim Fall Gf. von der 4. bis 7. Woche die Polynukleären überwiegend, hingegen kam es nach dieser Zeit noch einmal zu einer Kreuzung der Lymphozytenkurve mit den Polynukleären.

Zum Verhalten der eosinophilen Zellen ist zu bemerken, dass sie nie völlig vermisst wurden, ausser bei der ersten Untersuchung bei F. Mo., bei dem sie auch bei späteren Spezifizierungen in nur sehr spärlicher Zahl gefunden wurden. In den anderen Fällen waren sie in der gewöhnlich gefundenen Zahl vorhanden. Wie in der Rekonvaleszenz fast



aller infektiösen Krankheiten fand sich auch bei drei unserer Pockenrekonvaleszenten eine Zunahme der eosinophilen Leukozyten, so im Fall Gf. (bis zu 9,8 pCt. = 1081), bei Frau Sa. (bis zu 7,4 pCt.) und bei H. Mi. (ebenfalls bis zu 7,2 pCt.).

Die basophilen Leukozyten zeigten kein typisches Verhalten, zuweilen wurden sie völlig vermisst.

Eine dem Lymphozytenanstieg voraufgehende Vermehrung der grossen Mononukleären und der Uebergangszellen, wie sie Ziegler und Schlecht (19) bei verschiedenen Infektionskrankheiten feststellen, konnte ich nicht finden. Die Prozentzahlen dieser Zellen schwankten zwischen 2—4 pCt. Einzig bei W. Mo. hat sich eine grössere Zahl gefunden.

Bei den schwerer erkrankten Patienten sah ich fast regelmässig Türk'sche Reizungsformen, die gegen die Rekonvaleszenz zu allmählich verschwanden.

B. Vakzine.

Verursachte die Variola auch beim leichtesten Verlauf eine Veränderung des Blutbildes, so war eigentlich ohne weiteres vorauszusehen, dass auch die Vakzination ähnliche Reaktionserscheinungen von seiten des Blutes zur Folge haben muss, und es wunderte mich, dass sowohl Weil als auch Sobotka bei ihren Untersuchungen nicht die erwartete Lymphozytose fanden.

Nach den Untersuchungen Sobotkas veranlasst die Vakzine, wie schon früher angeführt, regelmässig eine polynukleäre Leukozytose. Zum selben Resultat kam Weil. Doch sind seine Untersuchungen zu beanstanden, da er sie bei Revakzinierten, die zudem Scharlachrekonvaleszenten waren, vornahm. E. Erlenmeyer (20) fand bei 4 Knaben im Alter von 12 Jahren, die offenbar in ihrer frühesten Jugend schon geimpft worden waren, auf erneute Vakzination hin keine Aenderung des Blutbildes, weder was die Zahl, noch was die Art der Leukozyten angeht, während er bei einem Variolafall schon am 3. Erkrankungstag das für Variola typische Blutbild fand.

Es folgert daraus, dass Blutuntersuchungen bei Variolaverdacht auch bei Revakzinierten zur Diagnosestellung benutzt werden können.

Dass er bei den 4 Knaben keine Veränderung des Blutbildes feststellen konnte, hängt vielleicht damit zusammen, dass es sich um Revakzinierte handelte, und dass die erste Vakzination noch nicht weit zurücklag. Es geht aus der Beschreibung der Lokal- und Allgemeinreaktionen dieser 4 Knaben hervor, dass sie eben auch im übrigen nicht sehr stark auf die Revakzination reagierten.

Eigene Untersuchungen.

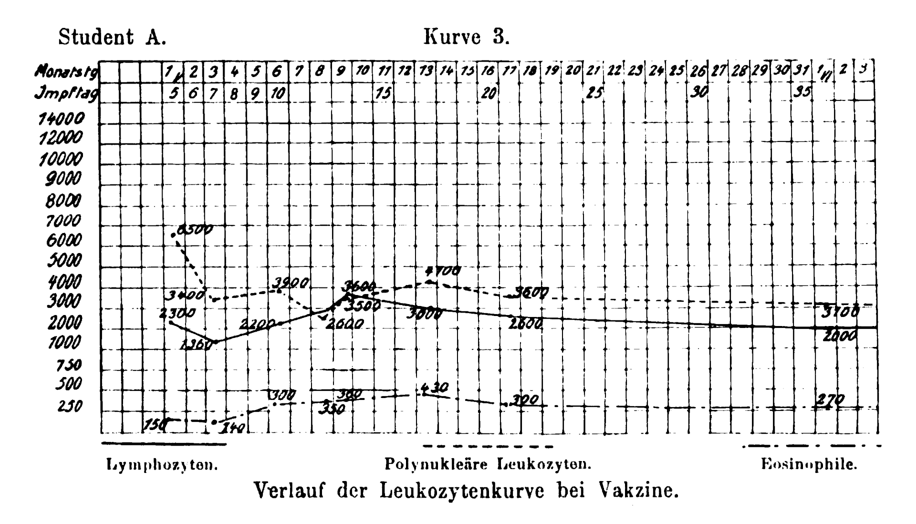
Was das quantitative Verhalten der Gesamtleukozyten betrifft, so konnte ich bestätigen, dass die Vakzine eine Gesamtleukozytose bewirkt,



und zwar, wie Sobotka fand, eine erste, die dem eigentlichen Vakzinefieber und dem Höhepunkt der lokalen Vakzinationserscheinung vorangeht, und der vom 7.—8. Tag ab ein Absinken der Gesamtleukozyten zuweilen bis unter die Norm folgt. Nach dieser nur wenige Tage andauernden Verminderung der Leukozyten kommt es zu einer zweiten Leukozytose.

Die Vermehrung der Gesamtleukozyten hielt sich bei den Fällen, die ich vakzinierte, in sehr mässigen Grenzen, sie ging bis zu 14 000, in einem einzigen Fall bis zu 20 000.

Auffälliger war eigentlich das prozentische Verhalten der polynukleären Leukozyten und der Lymphozyten. Die anfänglich bestehende Leukozytose ist allerdings, wie Sobotka fand, eine polynukleäre. Es nehmen dann aber die polynukleären Leukozyten, wenn nicht immer der absoluten Zahl, so doch wenigstens der Prozentzahl nach ab. Die Ver-



Verlauf der Leukozytenkurve bei Vakzine.

mehrung der Lymphozyten, sei sie nun eine absolute oder eine nur relative, tritt erst ein nach dem Höhepunkt der lokalen und allgemeinen Reaktionserscheinungen.

Von den 10 während längerer Zeit verfolgten Geimpften wiesen 7 eine prozentische Vermehrung der Lymphozyten auf, in 5 weiteren Fällen, bei denen nach Wochen, von der Impfung an gerechnet, das Blut spezifiziert wurde, fand sich ebenfalls eine relative Vermehrung der Lymphozyten. Von den 10 durchuntersuchten Fällen sollen nicht alle einzelnen Resultate wiedergegeben werden, sondern ich habe einzig die Blutuntersuchungen an einem geimpften Studenten A. in Kurve 3 als Beispiel aufgeführt.

Als weitere Beispiele mögen etwa noch folgende Fälle gelten:

H. Schei., 6jährig, erstmalige Impfung 30. 10. 1911.

3. Impftag.	Gesamtzahl 7700.	Neutrophile 4200.	Lymphoz. 2380.	Eosinophile 616
8. „	„ 5200.	„ 2500.	„ 1910.	„ 325
18. „	„ 8300.	„ 3100.	„ 4056.	„ 713

R. Gr., 11jährig, erstmalige Impfung am 8. 8. 1911.

4. Impftag.	Gesamtzahl 9600.	Neutrophile 4400.	Lymphoz. 4600
8. „	„ 6600.	„ 2180.	„ 3830
12. „	„ 7200.	„ 1800.	„ 4840

Bemerkenswert ist, dass bei einem Revakzinierten (Schü.) sich schon am 5. Impftag eine absolute Vermehrung der Lymphozyten fand (48 pCt. = 5140), die innerhalb 16 Tagen wieder zur Norm zurückging.

Eine im Ablauf begriffene Lymphozytose fand ich auch bei dem 13 jährigen P. Je., der durch einen Knecht, welcher vakzinekranke Kühe besorgte, mit Kuhpocken infiziert worden war. Der Knabe hatte zur Zeit der Untersuchung an beiden Handgelenken je zwei bereits eingetrocknete verkrustete Vakzinepusteln. Gesamtzahl 13 600, Neutrophile 4700, Lymphozyten 7600, Eosinophile 400.

Bei einer Patientin, die eine generalisierte Vakzine durchgemacht hatte, fanden sich noch nach 7 Wochen die Lymphozyten in gleicher Zahl wie die Neutrophilen.

Auch hier bei den Vakzinierten kam es nie zu einem Verschwinden oder auch nur zu einer Abnahme der eosinophilen Leukozyten, wohl aber in verschiedenen Fällen zu einer Vermehrung derselben im Ablauf der Vakzine. Die Mastzellen zeigten kein typisches Verhalten.

Noch zu erwähnen wäre, dass bei den meisten Vakzinierten bei früheren oder späteren Untersuchungen sich vereinzelte Türksche Reizungsformen fanden. Hier und da wurden auch Myelozyten beobachtet.

Ich habe schon angeführt, welche Analogie Sobotka in dem quantitativen Verhalten der Leukozyten bei Variola und Vakzine fand. Eine Analogie besteht aber auch in bezug auf das qualitative Verhalten der einzelnen Zellarten. Hier wie dort haben wir eine verschieden lang andauernde absolute oder nur relative Vermehrung der Lymphozyten.

Da dieser Lymphozytose bei den Geimpften eine polynukleäre Leukozytose vorangeht, so ist es wahrscheinlich, dass auch die in verschiedenen Fällen von anderen Autoren beobachtete Leukozytose des Inkubationsstadiums der Variola auf einer Vermehrung der polynukleären Zellen beruht.

Auch nach der Vakzination tritt wie in der Rekonvaleszenz nach Variola eine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten auf.

Natürlich fehlen bei dem relativ geringfügigen Reiz, den doch die Vakzination im Gegensatz zur Variolainfektion darstellt, Zeichen einer hochgradigeren Knochenmarksreaktion, wie das Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen oder von Myelozyten in grösserer Zahl.

Schlussfolgerungen.

Als Schlussfolgerung und als Beantwortung der zu Anfang gestellten Fragen kann man folgendes sagen: Schon im Inkubationsstadium der Variola besteht eine jedenfalls polynukleäre Leukozytose. Während im

Beginn des Eruptionsstadiums der Variola, d. h. so lange das Exanthem papulös ist, die Zahl der Gesamtleukozyten nicht vermehrt oder sogar unternormal ist, findet man vom vesikulösen Stadium an eine mehr oder weniger hochgradige Gesamtleukozytose. Es beruht diese vorwiegend auf einer Vermehrung der Lymphozyten. Noch nach Wochen besteht eine relative Vermehrung der Lymphozyten fort. Ein ausgesprochenes Vorwiegen der polynukleären Leukozyten weist im allgemeinen auf eine Komplikation hin. In der Rekonvaleszenz sieht man zuweilen die eosinophilen Zellen, die nie völlig verschwinden, sich vermehren. In schwereren Fällen treten Türksche Reizungsformen, Myelozyten und kernhaltige rote Blutkörperchen auf. Als prognostisch ungünstiges Zeichen darf das Vorkommen einer bedeutenden Zahl von Myelozyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen, namentlich bei geringer Gesamtleukozytose, angesehen werden.

Zur retrospektiven Diagnose kann bei der sehr lange andauernden Vermehrung der Lymphozyten die morphologische Blutuntersuchung in schwer diagnoszierbaren Fällen ähnlich wie z. B. bei Typhusepidemien sicher von Wert sein.

Bei Vakzine findet sich eine im allgemeinen mässige Vermehrung der Gesamtleukozyten während der ersten Tage nach der Impfung. Zur Zeit, wo die lokalen und allgemeinen Symptome ihren Höhepunkt erreicht haben (7.—10. Tag), fällt die Gesamtleukozytenzahl ab, zuweilen bis auf unternormale Werfe. Nach dieser Zeit kommt es zu einer nochmaligen Erhebung der Gesamtleukozytenzahl. Die erste Leukozytose ist eine polynukleäre, während die zweite Vermehrung der Gesamtzahl auf einer Vermehrung der Lymphozyten beruht. Auch bei Vakzinierten kommen bei früheren oder späteren Untersuchungen am häufigsten in der zweiten Woche Türksche Reizungsformen und Myelozyten vor, aber nur vorübergehend und in geringer Zahl. Mit dem Ablauf der Blutreaktionserscheinungen kommt es zuweilen zu einer leichten Vermehrung der Eosinophilen.

Es besteht also zwischen dem Blutbild der Variola und demjenigen der Vakzine eine Analogie sowohl in Bezug auf die quantitativen Verhältnisse der Gesamtleukozyten als auch in Bezug auf das Verhalten der einzelnen Zellarten. Die Unterschiede sind nur graduell. Es entspricht das der Anschauung, dass Variola und Vakzine im Wesen dieselben Prozesse sind.

Zum Schlusse möchte ich noch meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. H. Sahli, für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine Mithilfe meinen besten Dank aussprechen.



Literatur.

1) Brouardel, Des variations de la quantité des globules blancs dans le sang des varioleux. Gaz. méd. de Paris. 1874. No. 11. — 2) Courmont et Montagard, La leucocytose dans la variole. Journ. de phys. et de path. générale. 1900. — 3) Halla, Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes und die quantitativen Verhältnisse der roten und weissen Blutkörperchen bei akuten fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. f. Heilkunde. 1883. S. 198. — 4) Head, Arch. of pediatrics. 1902. — 5) Kämmerer, Ueber das Leukozytenbild bei Variola. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910. S. 354. — 6) Lagriffoul, Formule leucocytaire de la variole et de la varicelle. Montpellier méd. 1904. No. 6. — 7) Manicatide et Galescu, Rum. Referat. Münchener med. Wochenschr. 1903. S. 917. — 8) Margrath, Brinkerhoff and Bancroft, Journ. of med. research. 1904. — 9) Mello, Archivos do real instituto bacteriol. 1907. Bd. 1. Abt. II. — 10) Montefusco, La formula leucocitaria nel vaiuolo. Giorn. internaz. delle scienze med. 1909. — 11) Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908. — 12) Pee, Untersuchungen über Leukozytose. Inaug.-Diss. Berlin 1890. — 13) Pick, R., Untersuchungen über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen bei Variola und ihren Komplikationen. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1893. Bd. 25. S. 63. — 14) Sahli, Klinische Untersuchungsmethoden. 1909. — 15) Schindler, Untersuchungen über das Auftreten von Myelozyten im Blut. Inaug.-Diss. Bern 1904. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 54. — 16) Sobotka, Zur Kenntnis des Vakzineprozesses. Zeitschr. f. Heilkunde. 1893. — 17) Verstraeten, Bull. de l'académie royale de Belgique. 1875. — 18) Weil, Le sang et les réactions défensives de l'hématopoièse dans l'infection variolique. Paris 1901. — 19) Ziegler und Schlecht, Untersuchungen über die leukozytotischen Blutveränderungen bei Infektionskrankheiten und deren physiologische Bedeutung. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1907. Bd. 92. S. 564. — 20) Erlenmeyer, Das Blutbild bei Pocken und Impfpocken. Deutsche med. Wochenschr. 1913. H. 1. — 21) v. Pirquet, Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. 1907.



XXIV.

Aus d. med. Universitätsklinik in Zürich (Direktor: Prof. Dr. H. Eichhorst).

Ueber isolierte linksseitige Vorhofstachysystolie (linksseitiges Vorhofsflattern).

Von

Privatdozent Dr. **O. Roth,**
Sekundararzt der Klinik.

(Hierzu Tafel IV und 2 Textfiguren.)

Im allgemeinen wird angenommen, dass bei den verschiedenen Unregelmässigkeiten und anderen pathologischen Veränderungen der Muskeltätigkeit des Herzens die beiden einander entsprechenden Herzteile stets sich gleichsinnig verhalten. So wird z. B. beim Flattern und Flimmern der Vorhöfe (s. z. B. Edens, Sammelreferat, Med. Klinik, 1913, S. 721) stillschweigend vorausgesetzt, dass an dieser Erscheinung beide Atrien in gleicher Weise beteiligt sind. Röntgenoskopische Untersuchungen haben mir aber in bisher 2 Beobachtungen gezeigt, dass in wahrscheinlich seltenen Fällen die Pulsationsphänomene der, vom rechten und linken Vorhofe sichtbaren Teile ganz verschieden sein können. Bei der einen Beobachtung (s. Fall 2) konnte dabei auch der Versuch unternommen werden, die, auf dem Röntgenschirm sichtbaren abnormen Pulsationserscheinungen des linken Vorhofs graphisch mit Hilfe des Oesophagogramms nachzuweisen.

Bei dem

Fall 1 handelt es sich um einen Mann von 57 Jahren, der vom 17. 7. bis 13. 8. 1913 auf der Klinik weilte.

Anamnese: Pat. will früher stets vollkommen gesund gewesen sein. Er ist verheiratet und hat 4 gesunde Kinder. Eine geschlechtliche Infektion wird völlig negiert. Im Alter von 50 Jahren habe er wegen einer Nervenkrankheit seinen Beruf als Schmied aufgeben müssen. Seit 2 Jahren leidet er an Herzbeschwerden. Bei längerem Gehen und vor allem beim Treppensteigen hat er das Gefühl von Herzklopfen sowie von Atemnot. Hier und da traten auch Schmerzen in der Herzgegend auf, die nach den Armen hin ausstrahlten. Als in der letzten Zeit die Beschwerden immer heftiger wurden, suchte Pat. das Spital auf. Oedeme sollen nie bestanden haben.

Status praesens vom 17. 7. 13. Grosser kräftiger Mann, klagt über Atemnot. Keine Oedeme. Gesicht etwas zyanotisch. Sonst an Kopf und Hals nichts Besonderes; Pupillen reagieren gut auf Licht. Thorax kräftig gebaut, symmetrisch, ziemlich resistent, deutlicher Herzbuckel.

Herz: Spitzenstoss im 6. Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie, 3 Querfinger breit, hebend. Herzdämpfung: 4 cm nach aussen vom rechten Sternalrand, linke 3. Rippe, linke vordere Axillarlinie. Auskultation: Ueber der Herzspitze

1. Ton laut, 2. Ton gespalten, über der Trikuspidalis ein erster und ein zweiter Ton, im Anschluss an letzteren ein langgezogenes, lautes diastolisches Geräusch. Aehnlich ist der Auskultationsbefund über Pulmonalis und Aorta. Das Maximum des Geräusches findet sich über der Auskultationsstelle der Aortenklappen. Ueber dem Manubrium sterni eine Dämpfung, welche nach rechts die Sternallinie um 2 cm überschreitet. Herzaktion hochgradig unregelmässig (s. Kurve 1). Puls nicht auffallend stark gespannt. Blutdruck 130/80 mm Hg. Ueber der Karotis ein herzsystolischer und ein herzdiastolischer Ton. Kein Arterienton in der Art. radialis, kein Kapillarpuls.

Lungen, Organe des Abdomens o. B. Urin enthält keine pathologischen Bestandteile. Patellarsehnenreflexe vorhanden.

Röntgenbild (s. Fig. 1). Mächtige Vergrösserung des rechten und linken unteren Bogens. Rechter oberer Bogen sehr stark ausgeprägt, ebenso linker oberer Bogen. Aufnahme im linken schrägen Durchmesser ergibt eine geringe Verbreiterung des Aortenschattens.

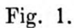
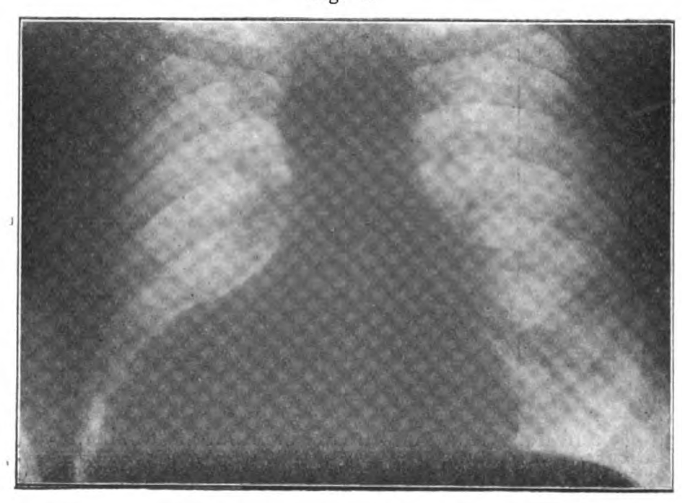


Fig. 1.



Es handelt sich also im vorliegenden Falle um eine wahrscheinlich reine Aorteninsuffizienz. In erster Linie hatten wir den Verdacht, dass dieselbe luetischer Natur sei. Allein zweimalige Untersuchung des Blutserums auf Wassermannsche Reaktion ergab ein völlig negatives Resultat. Von Anfang an bestand nun bei dem Patienten eine hochgradige Arrhythmie und zwar handelte es sich, wie die polygraphische Aufnahme vom 18. 7. zeigt (s. Kurve 1), um eine Arrhythmia perpetua. Im Venenpuls findet sich nirgends eine Spur einer a-Zacke. (Von Pulsation der Vene war überhaupt nur sehr wenig zu sehen.) Wie so häufig bei Arrhythmia perpetua trat auch in diesem Falle unter Digitalisbehandlung eine hochgradige Bradykardie auf. Das kombinierte Kardio-Sphygmogramm vom 31. 7. (Kurve 2) zeigt z. B. eine Frequenz von 50 pro Minute.

Was aber bei unserm Patienten vor allem interessierte, war der Befund bei der Röntgenoskopie. Inbezug auf Form und Grösse des Herzens deckt sich derselbe mit der röntgenologischen Aufnahme. Die pulsatorischen Bewegungen des Herzens, wie auch der Aorta waren nicht

sehr ausgiebig. Nur in demjenigen Teil des linken mittleren Bogens, welcher der linken Aurikula entspricht, war eine auffallend schnelle, deutliche Pulsation zu sehen, die auf 300—400 geschätzt wurde. Genauere Zählungen wurden leider nicht vorgenommen. Etwa 8 Tage später wurde genau derselbe Befund erhoben, und ebenso am Tage vor der Entlassung. Leider begnügte ich mich damals mit der blossen Schätzung der Kontraktionsfrequenz der Gegend des linken Herzohrs, ohne genauere Zählungen vorzunehmen. Das Bewegungsphänomen des linken Vorhofs durch das Oesophagogramm eventuell zu fixieren, scheiterte an dem Widerstand des Patienten, der sich überhaupt nur ungern untersuchen liess.

Irgend welche weiteren objektiven Anhaltspunkte zur Kontrolle des Gesehenen standen mir deshalb nicht zur Verfügung. Erwähnen möchte ich noch, dass am 6. 10. 13 Patient wieder mit genau denselben Allgemeinerscheinungen und den gleichen Symptomen von Seiten des Herzens zur Beobachtung kam, dass aber jetzt bei der Röntgenoskopie das „Flattern" in der Gegend des linken Herzohres nicht mehr zu sehen war und sich auch während einer dreiwöchigen Beobachtung nicht mehr einstellte.

Nachdem einmal durch diese Beobachtung meine Aufmerksamkeit auf die beschriebene Erscheinung gelenkt war, hatte ich im November 1913 Gelegenheit, einen Fall von Herzinsuffizienz mit denselben röntgenoskopischen Erscheinungen von Seiten des linken Vorhofs zu beobachten.

Die Beobachtung ist folgende:

Heinr. Do., Landwirt, 62 Jahre, aufgenommen am 15. 11. 1913.

Anamnese: Familienanamnese o. B. Als Kind will Pat. Masern, Brustfell- und Lungenentzündung durchgemacht haben. Seit dem 16. Altersjahr jedoch immer gesund. Im Mai 1912 Rippenbruch, im Herbst 1912 Hufschlagverletzung des linken Beines, weswegen er eine Zeitlang auf der chirurgischen Klinik lag. Seit Anfang Mai 1913 Atemnot, vor allem beim Treppensteigen. Hier und da auch in der Nacht Dyspnoeanfälle verbunden mit Husten. Der deswegen zugezogene Arzt schickte deshalb den Pat. am 19. 5. ins Kantonsspital, wo er bis zum 4. 6. wegen Herzinsuffizienz behandelt wurde. Es wurde damals eine leichte Dilatation des Herzens festgestellt, die Töne waren rein. Unter Digitalis-Diuretinbehandlung gingen die Beschwerden sehr bald zurück. Nach seiner Entlassung fühlte er sich wieder bedeutend besser. Nachdem er jedoch einige Zeit wieder etwas strenger gearbeitet hatte, traten bald wieder die alten Beschwerden von neuem auf. Es stellte sich wie im Jahre 1912 heftige Atemnot ein, zeitweise auch Oedeme an beiden Unterextremitäten. Als der Zustand zu Hause sich nicht bessern wollte, liess er sich neuerdings ins Kantonsspital aufnehmen. Alkoholkonsum: Täglich morgens 1—2 Gläschen Schnaps, tagsüber einige Liter Most.

Status praesens: Ziemlich grosser Mann mit den Zeichen der objektiven Dyspnoe. Klagt über Atemnot. Leichte Zyanose von Nase, Ohren und Lippen. Pupillen gut reagierend. Halsvenen prall gefüllt, zeigen ausgeprägte Pulsation. Thorax etwas starr. Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, 4 cm ausserhalb der der linken Mamillarlinie, etwas hebend und verbreitert. Herzdämpfung: 3 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie, oberer Rand der linken 3. Rippe, 4 cm nach aussen vom rechten Sternalrand. Bei der Auskultation über der Herzspitze ein lauter 1. Ton, im Anschluss an denselben ein leises, blasendes systolisches Geräusch, 2. Ton sehr leise. Hinter dem 2. Ton hört man hier und da noch einen leisen 3. Ton, und zwar



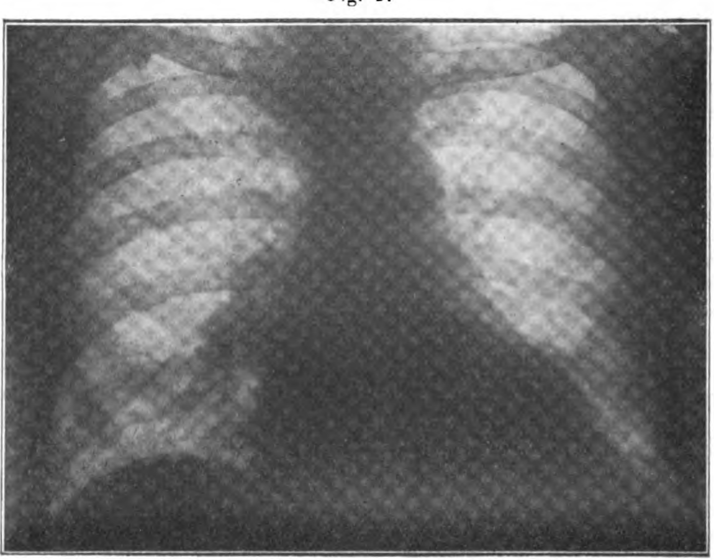
war derselbe dann hörbar, wenn eine längere Pause zwischen zwei Ventrikelkontraktionen auftrat. Sonst über allen Klappen zwei reine, etwas leise Töne. Puls gut gefüllt, unregelmässig; ausgesprochene Arteriosklerose der Radialarterien. Lungen o. B. Leber überragt in der rechten Mamillarlinie den Brustkorbrand um 5 cm, deutlich zu fühlen; Konsistenz vermehrt. Im übrigen Abdomen o. B. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker. Patellarsehnenreflexe fehlen, keine Oedeme.

Röntgenbild (s. Abb. 2): Herz im rechten und linken untern Bogen deutlich vergrössert. Gefässband etwas breit. Hilusschatten beiderseits sehr stark ausgesprochen.

Krankengeschichte: Unter Digitalis-Diuretinbehandlung verschwindet sehr bald die Dyspnoe, auch geht die Leberschwellung deutlich zurück. Nach 4 Wochen Bettruhe kann Pat. aufstehen und geht bald ohne Beschwerden herum. Ende Januar macht er eine lakunäre Tonsillitis durch. Am 25. 2. wird er aus dem Krankenhaus entlassen.

Röntgendurchleuchtungen wurden beim Pat. fast alle Wochen einmal vorgenommen, immer mit demselben Resultat: Die Pulsationen aller Herzteile sind sehr

Fig. 2.



deutlich, in der Gegend des unteren Teiles des linken mittleren Bogens konstatiert man, vor allem bei guter Abblendung und etwas vom Thorax entfernten Schirm, eine auffallend deutliche und sehr frequente Pulsation, die mit dem Rhythmus des Herzens selbst anscheinend in keinem Zusammenhang steht. Mehrmals gelang es auch im queren Durchmesser (Schirm links) diese schnellschlägige Pulsation des ganzen linken Vorhofsbogens zu sehen. Am rechten untern Bogen war ein solches Phänomen nicht vorhanden. Derselbe kontrahierte sich genau gleich häufig wie der linke Ventrikel.

Ebenso wie im Falle 1 findet sich also auch bei dieser Beobachtung von wahrscheinlich arteriosklerotischer Herzinsuffizienz röntgenoskopisch eine hochgradige Tachysystolie des linken Vorhofs.

Es wurde nun auch mehrmals versucht, bei der röntgenoskopischen Untersuchung die Pulsationen des linken Vorhofs zu zählen, um so die Frequenz derselben in der Zeiteinheit kennen zu lernen. Dabei wurde so vorgegangen, dass eine gewisse Zeitlang ein Kollege die Vorhofs-



kontraktionen zählte und Verf. gleichzeitig die Zahl der Schläge des linken Ventrikels oder umgekehrt. Daraus gelang es dann ohne besondere Schwierigkeiten (allerdings mit einer wohl ziemlich grossen Fehlerbreite) mit Hilfe der Pulszahl, die unmittelbar nach dem Versuch am Herzen bestimmt wurde, die Vorhofsfrequenz pro Minute zu berechnen.

Einige dieser Untersuchungen seien im folgenden tabellarisch zusammengestellt:

Tag der Untersuchung	Zahl der Vorhofschläge auf 30 Ventrikelschläge	Pulsfrequenz	Frequenz des l. Vorhofs pro Minute
4. 12. 1913	90—100	92	270—300
4. 1. 1914	100—120	84	280—340
26. 1. 1914	80—95	120	320—380

Wir fanden dementsprechend also in allen diesen Untersuchungen eine linksseitige Vorhofsfrequenz, die etwa zwischen 270 und 350 schwankte.

Unsere nächste Aufgabe war es nun, diese linksseitige Vorhofstachykardie wenn möglich auch graphisch darzustellen, und zwar wurde dies versucht mit Hilfe des Oesophagogramms.

Rautenberg[1]) vor allem hat gezeigt, dass innerhalb einer bestimmten Zone oberhalb der Kardia, vom Oesophagus aus Kurven erhalten werden können, deren Zacken abhängig sind von den Vorgängen im linken Vorhof. Allerdings ist in letzter Zeit die Rautenbergsche Erklärung der Kurven von Weber[2]) angegriffen worden. Auch ist die Deutung der einzelnen Zacken des Oesophagogramms eine absolut noch nicht abgeklärte.

Es soll hier jedoch nicht unternommen werden, auf diesen Streit näher einzugehen. Aus eigenen Untersuchungen kann ich nur sagen, dass ich bei Herzgesunden und Herzkranken oft Kurven erhalten habe, die vor allem die Vorhofskontraktion und zwar, wie ich glaube, in Form einer positiven Welle deutlich erkennen lassen. Insbesondere trifft dies für den Fall 2 zu, bei dem vom Oesophagus aus so sehr vom Kardio- und Phlebogramm sich unterscheidende Kurven erhalten wurden, dass sich dieselben, wie ich hoffe zeigen zu können, nur unter der Annahme erklären lassen, dass wirklich die abnorme Bewegung des linken Vorhofs denselben zugrunde liegt. Unerlässliche Grundbedingung für die Aufnahme solcher Kurven ist jedenfalls absoluter Atemstillstand während der Pulsschreibung. Diese Forderung ist von dem Patienten 2 nach kurzem Einüben, wie die Kurven 3 und 4 zeigen, voll und ganz erfüllt worden.

Wenden wir uns nunmehr den bei unserm Falle erhaltenen Oesophagogrammen zu, so sind, wie ich glaube, die ziemlich verwickelten Verhältnisse am deutlichsten in der Kurve 3 vom 12. 1. 14 zu erkennen. Betrachten wir diese Kurve[3]) genauer, so muss auffallen, dass sowohl in der mit a wie in der mit b bezeichneten Strecke Gruppen von zwei-

1) Siehe z. B. Rautenberg, Die Vorhofspulsation beim Menschen. Samml. klin. Vorträge (Volkmann). 1909. Nr. 557/58.

2) A. Weber, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 46. S. 2553.

3) Alle Oesophaguskurven wurden 5—7 cm oberhalb der Kardia aufgenommen.



gipfligen Wellen sich folgen, deren Fusspunkte genau den gleichen Abstand voneinander haben. In jeder der so bezeichneten Strecken befinden sich je 5 solcher Doppelwellen, deren 2 Gipfel unmittelbar einander benachbart sind, und deren zweiter Gipfelpunkt von dem ersten der nachfolgenden Welle durch eine längere Pause, sowie, ausgenommen der Abstand des Doppelgipfels 1 von 2, auch durch ein tieferes Wellental voneinander getrennt sind. Der erste Gipfel jeder Doppelwelle ist, abgesehen von 1, stets höher als der zweite. Zwischen den beiden Strecken a und b, und ebenso unmittelbar vor und nach derselben findet sich eine durch ihre Grösse auffallende Welle, die jeweilen am absteigenden Schenkel eine kleine Zacke trägt, also ebenfalls zweigipflig ist. Tragen wir nun die Radialispulse unter Berücksichtigung ihrer Pulsverspätung, die im vorliegenden Fall, wie die Ausmessung des Kardio-Sphygmogramms zeigt, beinahe genau $^1/_5$ Sekunden beträgt, im Phlebogramm ab, so zeigt sich, dass der Beginn der hohen Welle stets ziemlich genau mit der Zeit des Spitzenstosses zusammenfällt. Es könnte sich also bei dieser Zacke (s. Rautenberg l. c.) um die vs-Welle handeln; die nächst folgende Welle wäre dementsprechend als D-Welle anzusehen, die zweitnächste dann als as-Welle derjenigen Ventrikelkontraktion, die den kleinen Radialispuls[1]) erzeugt, die drittnächste als vs-Welle dieser Kontraktion usw. Gegen eine solche Deutung spricht aber schon die ziemlich gleichmässige Form der verschiedenen Doppelwellen. An der Kurve 4 lässt sich aber direkt beweisen, dass eine solche Deutung unrichtig sein muss. In dieser Kurve besteht im Vergleich zu 1 eine leichte Pulsverlangsamung, indem für 3, aus der Kurve berechnet, eine Frequenz von 85, für 4 eine solche von 72 sich ergibt. Hier schaltet sich nun zwischen zwei Gruppen, die sich event. in der ausgeführten Weise deuten liessen, noch eine weitere Welle ein, die ebenfalls einen kleinen zweiten Gipfel aufweist. Da es nun, wie oben gezeigt, aus der röntgenoskopischen Untersuchung wahrscheinlich ist, dass der linke Vorhof sich sehr schnell kontrahiert, so dürfen wir diese abnorme, allem Anschein nach vom normalen Kontraktionsablauf am Herzen unabhängig auftretende Welle wohl als as-Welle ansehen. Messen wir dann den Abstand dieser as-Welle von der nächstfolgenden, wie oben gezeigt, ebenso zu deutenden Welle ab, so zeigt sich, dass derselbe etwas wenig mehr als $^1/_5$ Sekunde beträgt. Gehen wir nun von der Voraussetzung aus, dass das, was bei der Röntgenoskopie gesehen wurde, richtig ist, dass also der linke Vorhof regelmässig, in sehr beschleunigtem Tempo schlägt, so dürfen wir den Versuch wagen, den oben genannten Abstand der Fusspunkte von zwei als as gedeuteten, unmittelbar einander folgenden Wellen von hier aus weiter auf der Kurve abzutragen. Dabei zeigt sich, dass der Endpunkt aller dieser so gefundenen Zeitteilchen sich genau

1) Zu bemerken ist hier noch, dass, wie gleichzeitige Auskultation des Herzens und Palpation der Radialis gezeigt haben, alle Herzkontraktionen sich bis zum Radialispuls fortsetzten.



deckt mit den Fusspunkten der in dieser Kurve 4 allerdings nicht allzu deutlichen, in Kurve 3 dagegen sehr schön ausgesprochenen Doppelwellen, dass ferner alle Kurvenstrecken, die denselben Aspekt darbieten, genau in gleicher Weise durch den so gefundenen Sekundenbruchteil zerlegt werden. Dies darf nun, wie ich glaube, die Vermutung nahe legen, dass wir auf diese Weise die, den röntgenoskopisch sichtbaren, einzelnen tachysystolischen Schlägen des linken Vorhofs entsprechenden Abschnitte auf der Kurve voneinander getrennt haben.

Kehren wir wieder zu Kurve 3 zurück, so zeigt dieselbe, dass auch die grosse Welle, die sich zwischen den Strecken a und b befindet, zeitlich ein genau ebenso grosses Zeitteilchen in Anspruch nimmt, so dass also immer in gleichem Abstand auf der ganzen Kurve ein Wellenberg mit doppeltem Gipfel sich findet. Sehen wir dieselben alle als as-Wellen des linken Vorhofs an, so ist es klar, dass unmöglich alle genau dasselbe Aussehen haben können, da die Lageveränderungen des Herzens während der Systole, der verschiedene Füllungsgrad des Vorhofs während der einzelnen Herzphasen ganz verschiedene Bilder auf der Kurve bewirken müssen. Auch werden sich z. B. die vs-Wellen mit einer as-Welle kombinieren können, wodurch auch wieder etwas andere Bilder entstehen werden. Jedenfalls aber zeigen alle Kurven, dass überall das Prinzip der Welle mit mehr oder weniger ausgesprochenem Doppelgipfel und einer zeitlichen Länge von etwas mehr als $^1/_5$ Sekunde streng gewahrt ist. Nicht erklärt ist dabei allerdings, warum, vorausgesetzt, dass es sich wirklich um as-Wellen handelt, dieselben zweigipflig sind[1]).

Wenden wir uns nun der Betrachtung der Kurve 5 zu, so zeigt dieselbe, dass wir es hier mit einer Kombination von 3 und 4 zu tun haben. Aus der Kurve berechnet, beträgt die Frequenz der Ventrikel auf dieser Kurve 80; die Frequenz des linken Vorhofs (sofern die obige Analyse zu Recht besteht) 270 pro Min. Es würde dies also ziemlich genau übereinstimmen mit den Frequenzbestimmungen bei der Durchleuchtung, die, wie die Tabelle I zeigt, eine Zahl von etwa 300 Kontraktionen ergeben hat.

Betrachtet man ferner die Kurve 6, so lässt sich konstatieren, dass zur Zeit derselben die Ventrikelfrequenz 105 pro Min. beträgt. Im Oesophagogramm nehmen die in den vorhergehenden Kurven als as-Wellen gedeuteten Schläge wieder etwas mehr als $^1/_5$ Sek. in Anspruch (siehe a, b, c, d, e, f, g, h, i, k), und wenn die ganze Kurve auf Grund dieser Analyse ausgemessen wird, so zeigt sich, dass in derselben die Schlagfrequenz des linken Vorhofs 275 beträgt.

---

1) Auch bei der Annahme, die Vorhofskontraktion zeige sich im Oesophagogramm in Form einer negativen Welle, bleibt sich die Analyse der Kurve genau gleich, es muss dann nur der Beginn der Vorhofswelle auf den Kurven um etwa $^1/_{15}$ Sekunde nach rechts verschoben werden, wodurch der höchste Punkt der ersten Erhebung des Doppelgipfels als Beginn der Vorhofskontraktion betrachtet werden müsste.



Die Zahl der Vorhofschläge würde sich also bei einer Ventrikelfrequenz von 80 fast genau gleich bleiben wie bei einer solchen von 105. Dies zeigt aber, dass offenbar das Oesophagogramm von den Ventrikelkontraktionen höchstens etwas in der Form, aber nicht im Prinzip beeinflusst wird. Berücksichtigen wir ferner noch, wie das Resultat der Zählung bei der Röntgenoskopie mit der Berechnung aus dem Oesophagogramm ziemlich gut übereinstimmt, so darf doch wohl daraus der Schluss gezogen werden, dass die Tachykardie des linken Vorhofs, die bei der Röntgenoskopie gesehen wurde, auch graphisch sich hat nachweisen lassen.

In welcher Weise arbeitet nun zu gleicher Zeit der rechte Vorhof? Die kombinierten Jugular-Radialiskurven in der ersten Zeit des Spitalaufenthaltes unserer Beobachtung 2 zeigen (siehe Kurve 7), dass es sich anfänglich um partielle Störungen der atrioventrikulären Ueberleitung gehandelt hat, wobei, da schon damals das Flattern des linken Vorhofs beobachtet worden war, nur der rechte Vorhof als Ueberträger des Reizes auf den Tawaraschen Knoten in Betracht kommen konnte. Die Ueberleitungszeit (a-v) ist in der typischen Weise, gegen den Ventrikelsystolenausfall hin zunehmend, verlängert. In der reproduzierten Kurve fällt die 5. oder 6. Ventrikelkontraktion jeweils aus. Dies ist das Pulsbild, wie es sich im November und Dezember 1913 zeigte. Im Januar und Februar 1914 dagegen (siehe Kurve 8) erhielt man bei der graphischen Untersuchung das Bild der Arrhythmia perpetua, d. h. einen ventrikulären Venenpuls mit völligem Fehlen einer a-Zacke, wobei allerdings die Arrhythmie selber keine sehr hochgradige ist. Nun wäre es allerdings nicht unmöglich, dass der zweite Gipfel der Doppelzacken im Jugularispuls der Ausdruck einer rechtsseitigen Vorhofkontraktion wäre mit sehr verlängerter Ueberleitungszeit. Es läge diese Möglichkeit um so näher, als schon ähnliche Fälle von Arrhythmia perpetua beschrieben worden sind (siehe Edens Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100).

Es ist dies vor allem in der Beziehung wichtig, dass dann angenommen werden müsste, dass der rechte Vorhof in völlig normaler Weise sich kontrahiert, im Gegensatz zum linken Vorhof. Damit würde dann auch übereinstimmen, dass man bei der Röntgenoskopie bis zuletzt immer den Eindruck hatte, dass der rechte Vorhof sich in toto und mit gleicher Frequenz wie der linke Ventrikel kontrahiere, wobei es allerdings nicht gelang, zu bestimmen, ob die rechtsseitige Vorhofskontraktion vor oder nach der Ventrikelkontraktion stattfand. Auf jeden Fall ist sowohl bei der Röntgenoskopie wie graphisch das Verhalten von rechtem und linkem Vorhof ein total voneinander verschiedenes.

Werfen wir einen kurzen Rückblick auf unsere beiden Beobachtungen, so zeigt es sich, dass bei denselben eine Vorhofstachysystolie nachgewiesen werden konnte, die isoliert das linke Atrium betraf. Die frequenten Kontraktionen des linken Vorhofs sind dabei allem nach völlig unab-



hängig vom Kontraktionsablauf in den übrigen Herzteilen, sowie auch von der Reizbildung am Sinusknoten.

Es fragt sich nun nur noch, welches die Ursache dieser linksseitigen Vorhofstachysystolie ist. Wie ich dem schon eingangs erwähnten Referate von Edens (Med. Klin. 1913. S. 723) entnehme, hat Lewis (Heart 1912), dessen Publikation mir leider in extenso nicht zugänglich ist, bei einer ganzen Anzahl von Herzkranken mit einer Pulsfrequenz von 100—150 eine Vorhoftachykardie von etwa 300 elektrokardiographisch nachgewiesen. Er bezeichnet diesen Zustand mit dem von Jolly und Ritchie (zitiert nach Edens) geprägten Namen als Vorhofsflattern, an dem aber in den beschriebenen Fällen, soweit sich dies aus dem Referate ersehen lässt, offenbar beide Vorhöfe gleichmässig beteiligt sind. Wegen der in meinen Fällen mit den Angaben von Lewis übereinstimmenden Vorhofsfrequenz möchte ich annehmen, dass es sich auch bei diesen um ein solches Vorhofsflattern handelt, an dem allerdings nur der linke Vorhof beteiligt ist.

Als Grund für diese Erscheinung nimmt Lewis eine erhöhte Erregbarkeit der Vorhöfe infolge Schädigung ihrer Muskulatur gegenüber den Akzeleransreizen an. Für unsere beiden Fälle müssten wir dementsprechend annehmen, dass nur der linke Vorhof aus irgend einem Grunde auf Akzeleransreizung vermehrt anspricht. Inwiefern dies tatsächlich zutrifft, möchte ich allerdings nicht zu entscheiden wagen. Lewis hat nun weiter gefunden, dass durch Digitalis dieses Vorhofsflattern in Vorhofsflimmern übergeführt werden kann. Nun hat Beobachtung 2 der vorliegenden Arbeit auf Grund der Lewisschen Angaben längere Zeit Digitalis bekommen, wobei eine leichte Pulsverlangsamung erzielt wurde. Wie jedoch die Röntgendurchleuchtung zeigte, ist trotzdem das Vorhofsflattern immer deutlich sichtbar gewesen. Dennoch erscheint es mir am wahrscheinlichsten zu sein, dass das Vorhofsflattern nichts anderes ist als der Uebergang der normalen Vorhofsbewegung zum Vorhofsflimmern. Vielleicht, dass in Fall 1, welcher bei der zweiten Aufnahme die linksseitige Vorhofstachykardie nicht mehr darbot, dieses Ereignis wirklich eingetreten ist. Unsere beiden Beobachtungen würden demnach zeigen, dass sowohl Vorhofsflimmern, wie auch Vorhofsflattern nicht an beiden Atrien gleichzeitig auftreten müssen, sondern sich zuerst nur am einen Atrium manifestieren können. Dass dabei der linke Vorhof bevorzugt wird, könnte eventuell dadurch erklärt werden, dass die linke Herzhälfte überhaupt bei allen Herzschädigungen stärker mitgenommen wird als die rechte.



XXV.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider).

Ueber die sog. granuläre Form des Tuberkulosevirus, zugleich ein Beitrag zum Eiweissgehalt des Sputums.

Von

Stabsarzt Dr. **G. Brückner.**

(Mit 6 Textfiguren.)

Obwohl bereits sieben Jahre verflossen sind, seitdem Much seine Untersuchungen über die nicht säurefeste, sog. granuläre Form des Tuberkulosevirus veröffentlichte, ist eine Einigung weder über ihr Vorkommen noch ihre Bedeutung bisher erzielt. Much selbst sieht bekanntlich das prinzipiell Neue und Wesentliche seiner Untersuchungen nicht in der Feststellung, dass ziehlfärbbare Tuberkelbazillen sich auch nach Gram färben, sondern in der Auffindung bisher unbekannter Formen des Tuberkelbazillus, die sich überhaupt mit keiner anderen Methode nachweisen lassen.

In den neueren Auflagen der Handbücher für Tuberkulose (Baudelier und Roepke, Gerhartz u. a.) hat dieses Muchsche Tuberkulosevirus bereits Aufnahme gefunden, wenn auch mit einiger Reserve. Im Handbuch für pathogene Mikroorganismen von Kolle-Wassermann 1913 äussern sich indessen Cornet und Kossel dahin: „Nach dem augenblicklichen Stande unserer Kenntnisse ist das Vorkommen gramfester, aber nicht ziehlfärbbarer Tuberkelbazillen und Tuberkelbazillentrümmer als fraglich zu bezeichnen; jedenfalls muss bezweifelt werden, dass ihrem Nachweis die Bedeutung für die Diagnose zukommt, die ihm von Much und seinen Anhängern zugeschrieben wird. Bei der Beurteilung solcher Befunde ist zu unterscheiden zwischen den isolierten oder in staubähnlicher Verteilung vorkommenden Körnern und den Körnerreihen. Auf erstere, d. h. die eigentliche granuläre Form Muchs allein die Diagnose Tuberkulose zu begründen, erscheint höchst bedenklich."

Aus der neuesten Literatur seien zur Illustration gegenteiliger Anschauungen nur zwei Arbeiten erwähnt, die eine von Bittrolf und Momose[1]) aus dem Hygienischen Institut zu Heidelberg, die andere

1) Bittrolf und Momose, Zur Frage des granulären Tuberkulosevirus. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 1 und Veröffentl. d. Robert Koch-Stiftung. 1913. H. 4. S. 18.



von Neumann und Matson[1]) aus der v. Neusserschen Klinik in Wien.

Bittrolf und Momose kommen zu dem Schluss, dass Muchs granuläre Form des Tuberkulosevirus im engeren Sinne nicht existiert. Mit der Muchschen Methode werden keine anderen Formen des Tuberkulosevirus festgestellt als nach Ziehl. In den nach Ziehl negativen Präparaten war auch nach Much nichts zu finden, während sich die in den einzelnen Fällen vorkommenden Granula der Much-Präparate bei bei der Umfärbung nach Ziehl als kurze säurefeste Stäbchen darstellten.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchern glauben Neumann und Matson bereits besondere Tuberkuloseformen mit ausschliesslichem Vorkommen Muchscher Granula abgrenzen zu können. Sie fanden, dass in allen Tuberkulosefällen, wo es zur Verkäsung kommt, auch ziehldarstellbare Tuberkelbazillen vorkommen, aber in jenen Fällen, wo der tuberkulösen Erkrankung die Neigung zur Verkäsung vollständig oder wenigstens meistens fehlt, nur Muchsche Granula gefunden werden.

Die grosse Bedeutung dieser Befunde liegt auf der Hand. Sind doch dem Kliniker schon lange solche klinisch sicheren Tuberkulosefälle bekannt, bei denen durch die Ziehl-Färbung Tuberkelbazillen häufig nicht nachgewiesen werden können, und zwar gerade die Formen der fibrösen Phthise.

Bevor ich nun auf meine Untersuchungen eingehe, sind noch einige Worte über die Einteilung meines Untersuchungsmaterials zu sagen. Wie schon erwähnt, musste daran liegen, die einzelnen Tuberkuloseformen möglichst auseinander zu halten. Bisher war es bei Veröffentlichungen üblich, die einzelnen Fälle wahllos aneinander zu reihen. Dabei wurden oft umständlich das Auftreten und Verschwinden perkutorischer und auskultatorischer Erscheinungen besprochen. Hielt ich dieses Vorgehen bei der Zusammenstellung meiner Untersuchungen völlig unzweckmässig, so erschien mir auch die Turban-Gerhardtsche Stadieneinteilung der Tuberkulose als nicht sachgemäss, da diese wohl für praktische Zwecke vorzüglich ist, nicht aber für die wissenschaftliche Bearbeitung der Lungentuberkulose. Denn über den fortschreitenden oder stationären, den käsigen oder fibrösen Prozess, überhaupt über die besondere Form der Tuberkulose im einzelnen Falle besagt sie nichts. Aber gerade daran muss sich die wissenschaftliche Bearbeitung der Tuberkulose halten und wird es wohl auch in therapeutischer Hinsicht tun müssen. Denn es kann, um nur ein Beispiel zu nennen, nicht gleichgültig sein, ob man einen künstlichen Pneumothorax bei einer fibrösen oder zu käsigem Zerfall neigenden Phthise anlegt. Erst in neuester Zeit hat man begonnen, die einzelnen Formen der Lungentuberkulose mehr nach wissenschaftlichen

1) Neumann und Matson, Ueber Lungentuberkuloseformen mit ausschliesslichem Vorkommen Muchscher Granula. Beitr. z. Klinik der Tuberkul. Bd. 24. H. 1.

Gesichtspunkten zu trennen. Das ist freilich erst möglich geworden durch die Fortschritte der Röntgentechnik. In vielen Fällen, speziell in den so häufigen Mischformen, wird man auch jetzt noch oft auf Schwierigkeit in der Gruppierung stossen, hier kann nur eine häufigere Beobachtung in dem einen oder anderen Sinne entscheiden. Als Einteilung des Untersuchungsmaterials wurde die von Gerhartz[1]) in der hiesigen Klinik ausgearbeitete zugrunde gelegt, wobei jedoch lediglich die chronische Lungentuberkulose bei meinen Untersuchungen in Betracht kommt.

Die Untersuchungen im speziellen wurden in enger Anlehnung an das Vorgehen von Neumann und Matson angestellt, nur kamen nicht so zahlreiche Verfahren in Anwendung. Jedes Material wurde zunächst direkt untersucht, dann nach Anreicherung, Methode Ellermann-Erlandsen. Die Färbung geschah nach Ziehl und nach Much-Weiss. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurde auch die Zählung der gefundenen Bazillen in der gleichen Weise wie von Neumann und Matson vorgenommen. Eine eingehende Besprechung der Methodik erübrigt sich, da sie der von Neumann und Matson beschriebenen entnommen ist und bei diesen Autoren nachgesehen werden kann.

Den einzelnen Untersuchungen wurde schliesslich noch gleichzeitig eine Untersuchung auf den Eiweissgehalt des Sputums angeschlossen. Es ist dies ein in der Praxis wohl recht selten ausgeführtes Verfahren, das in neuerer Zeit aber wieder grössere Beachtung gefunden hat [Wanner[2]), Prorok[3]), Pindborg[4]), Gelderblom[5]) u. a.]. Ich wurde hierzu dadurch veranlasst, dass Neumann und Matson erwähnen, dass die Fälle, bei denen sie lediglich Muchsche Granula fanden, sehr gutartig verlaufen, häufig unter dem klinischen Bilde einer Bronchitis mit Asthma und Emphysem, event. mit Bronchiektasien. Nun fand ich gleichzeitig in einer Arbeit von Berkovits und Rudas[6]) über Eiweissreaktion im Sputum als deren Ergebnis: „Bei Tuberkulose ist die Eiweissreaktion im Sputum meistens positiv, aber ebenso ist dieselbe bei chronischer Bronchitis, in manchen Fällen von Emphysem und Asthma bronchiale positiv.“ Man konnte also hier an einen eventuellen Zusammenhang der Befunde denken.

Die Eiweissprüfung wurde wie folgt vorgenommen: Je nach Menge des vorhandenen Sputums wurden etwa 2—10 ccm desselben in ein

1) H. Gerhartz, Taschenbuch der Diagnostik und Therapie der Lungentuberkulose. Berlin 1913.

2) Wanner, Beiträge zur Chemie des Sputums. Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 75.

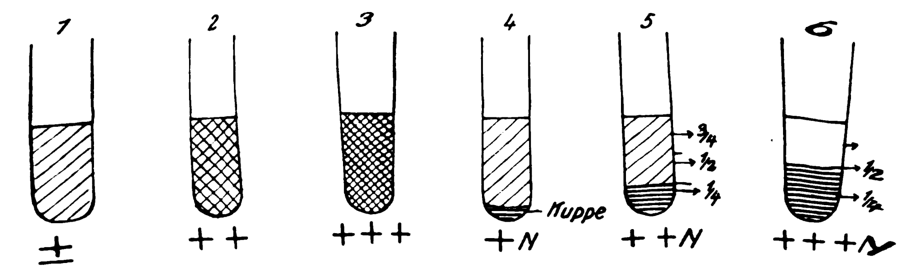
3) Prorok, Zur Chemie des Sputums Tuberkulöser. Zeitschr. f. Tuberk. 1913. Bd. 19. H. 5.

4) Pindborg, Eiweisskörper im Auswurf bei Lungentuberk. Ebenda. Bd. 19. H. 5.

5) Gelderblom, Ueber den Eiweissgehalt im Sputum Tuberkulöser. Deutsche med. Wochenschr. 1913. No. 41.

6) Berkovits und Rudas, Berliner klin. Wochenschr. 1913. No. 38.

weites Reagensglas getan und zu gleichen Teilen mit Aqua dest. versetzt unter Zufügen von 10—20 Tropfen 5proz. Essigsäure, um das Muzin zur Ausscheidung zu bringen. Des öfteren wurde das Röhrchen kräftig durchgeschüttelt, wobei die Ausfällung des Muzins in einer weisslichen Trübung des Röhrcheninhalts sichtbar wurde. Am Nachmittag, nach etwa 6—8 Stunden, wurde durch ein gehärtetes Filter (Schleicher & Schüll 602) filtriert und so stets ein sofort völlig klares leicht sauer reagierendes Filtrat erhalten. Zu der einen Hälfte des Filtrats wurde Ferrozyankalium, zu der anderen Hälfte Sulfosalizylsäure zugesetzt. Die Stärke der Reaktion wurde sofort notiert, doch blieben die Röhrchen noch bis zum nächsten Morgen, etwa 16—18 Stunden stehen und nunmehr wurde erst endgültig die Intensität der Reaktion abgelesen. Dies erwies sich zur genaueren Bestimmung als notwendig; denn während ein Teil der Trübungen nun als flockiger Eiweissniederschlag sich absetzte, blieb bei einem anderen Teil eine mehr weniger deutliche milchige Trübung ohne Niederschlag bestehen. Hiernach liess sich nun leicht eine Graduierung der Stärke der Eiweissreaktion feststellen. Von einer Prüfung mit dem Essbachschen Reagens wurde abgesehen teils wegen des oft zu geringen Materials, teils deshalb, weil mit diesem Reagens ja nur grössere Eiweissmengen zu bestimmen sind. Die Reaktionsstärke liess sich nun leicht ablesen, je nachdem nach 16—18 Stunden eine milchige Trübung bestehen geblieben war oder ein Niederschlag sich abgesetzt hatte. Die beifolgenden Abbildungen mögen die Reaktionsstärken erläutern, wie sie in der Tabelle angeführt sind.



Es bedeutet: 1. = ± Keine Trübung oder nur gerade angedeutet.
2. = ++ Geringe Trübung.
3. = +++ Starke milchige Trübung.

Bei 1—3 tritt nach 16—18 Stunden keine Ausfällung ein.

4. = +N geringe flockige Ausfällung, die Kuppe bedeckend.
5. = ++N Ausfällung bis Maximum 1/4 des Filtrats.
6. = +++N „ „ „ 1/2 „ „

Bei den Ausfällungen 4—6 wird die darüber stehende Flüssigkeit meist völlig klar. Es erwies sich für diese Bestimmungen die Probe mit

24*

Sulfosalizylsäure als besonders geeignet, die von der mit Ferrozyankalium lediglich durch ihre stärkere Reaktion sich unterscheidet.

Die von mir untersuchten Patienten waren teils längere Zeit in der Klinik in Behandlung, teils stammten sie aus der Poliklinik. Von jedem Kranken wurde der Auswurf wiederholt untersucht und der Kranke auch

Fall	Name	Alter	Beruf	Sputum	Eiweiss
				I. Inzipiente Spitzen-	
7	Sk., Johann .	18	Maurer	Sehr gering, schleimig geballt.	+
8	G., Karl . .	46	Arbeiter	Gering, schleimige kleine Ballen.	—
12	T., Joseph .	33	Arbeiter	Gering, schleimig, lose geballt.	—
33	R., Hermann	49	Postschaffner	Mässig, mit Blutbeimengung.	++ N*
23	Sch., Herm. .	34	Briefträger	Sehr gering, schleimig-eitrig.	++
26	G., Gertrud .	20	Verkäuferin	Sehr gering, schleimig geballt.	—
33	R., Franz . .	32	Müller	Mässig, schleimig lose.	—
35	T., Franz . .	19	Schlächter	Gering, schleimig-eitrig.	+
38	P., Theodor .	32	Strassenreiniger	Gering, schleimig geballt.	—
46	H., Oskar . .	37	Tischler	Gering, schleimig-eitrig.	+
51	F., Martin .	21	Schneider	Gering, schleimig.	—
63	P., Anna . .	37	Ehefrau	Gering, schleimig geballt, zähe.	+
				II. Chronische peribronchitische	
1	S., Gertrud .	23	Pflegerin	Schleimig-eitrig, kleine Ballen.	++
6	L., Franz . .	47	Schlosser	Eitrig-schleimig, globosum.	++ N
13	K., August .	61	Arbeiter	Eitrig-schleimig, globosum.	++ N
29	R., Ernst . .	39	Schmied	Gering, eitrig-schleimig.	++
32	L., Franz . .	38	Arbeiter	Gering, schleimig-eitrig.	+
37	Sch., August	28	Bahnarbeiter	Reichlich, eitrig schleimig.	+++
42	W., Richard	34	Klempner	Mässig, schleimig-eitrig.	++
47	St., Auguste	38	Ehefrau	Reichlich, schleimig-eitrig.	++
48	R., Wilh. . .	29	Schiffer	Gering, schleimig-eitrig.	+
58	P., Edward .	32	Beamter	Hämoptoisch.	+++ N*
61	W., Vincent .	28	Arbeiter	Gering, schleimig-eitrig, zähe.	+
62	Sp., Grete . .	19	Näherin	Gering, schleimig geballt.	—
64	W., August .	26	Gehilfe	Gering, eitrige Ballen.	++ N

wiederholt klinisch und röntgenologisch untersucht, um ein möglichst genaues Bild über den vorliegenden Lungenprozess zu erhalten. Die Untersuchungszeit erstreckte sich auf rund 6 Monate.

Ueber die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen gibt die nun folgende Tabelle Aufschluss.

Direkt		Anreicherung		Bemerkungen
Ziehl	Much-Weiss	Ziehl	Much-Weiss	
tuberkulose = 12 Fälle.				
—	—	—	—	Hereditär belastet. Röntgen: Beide Lungenspitzen trübe. Auf probat. Tuberkulininjektion Fieber.
—	—	—	—	Hereditär belastet. Röntgen: Beide Lungenspitzen trübe. Auf probat. Tuberkulininjektion Fieber.
—	—	—	—	Zurzeit Spondylitis tbc. — Ausgeheilter Lungenprozess. Röntgen: Beide Lungenspitzen trübe.
—	—	—	—	* Sanguis! Vor 5 Wochen zum erstenmal Bluthusten. Röntgen: Linke Spitze dunkel.
—	?	—	?	Früher Nachtschweisse, war schon in Heilstätte. Röntgen: Beide Spitzen dunkel.
—	—	—	—	Auf probat. Tuberkulininjektion Fieber. Röntgen: r. Spitze dunkel.
—	—	—	—	Seit einem Jahr Nachtschweisse. Rechte Spitze gedämpft, am Röntgenschirm dunkel.
—	—	—	—	Vor 1/4 Jahr Hämoptoe. Kräftiger Mann. Rechte Spitze gedämpft, am Röntgenschirm dunkel.
—	—	—	—	Dämpfung über der linken Spitze, feinblasiges Rasseln, Schatten am Röntgenschirm.
—	—	—	—	Bereits zweimal in Heilstätte. Fieberfrei. Röntgen: Beide Spitzen dunkel.
—	—	—	—	Röntgen: r. Spitze dunkel. Auf probat. Tuberkulininjektion Fieber.
—	—	—	—	Röntgen: r. Spitze dunkel. Auf probat. Tuberkulininjektion Fieber.
Tuberkulose = 13 Fälle.				
—	—	—	—	Pirquet +. Krank seit 2 Jahren. Röntgen: Beide Spitzen dunkel, Herde in der linken Hilusgegend.
+1	+1	+2	+2	Subfebr. Temp. Röntgen: Beide Spitzen dunkel sowie einzelne verstreute Herde.
+1	+2	+2	+3	Subfebr. Temp. Zahlreiche verstreute Herde in beiden Lungen. Uebergang ins III?
—	—	—	—	Vor 3 Jahren in Heilstätte. Beide Spitzen dunkel, einzelne Herde in der linken Lunge.
—	—	—	—	Vor 7 Jahren Bluthusten, in Heilstätte. Rasseln über l. Spitze, vereinzelt in der Hilusgegend.
—	—	—	—	Früher Bluthusten. R. Spitze u. in r. Hilusgegend Knacken u. Giemen.
—	—	+1	—	Verstreute Herde in beiden Lungen. Kehlkopftuberkulose.
—	?	—	?	L. Spitze gedämpft, vereinz. Rasseln hier u. in der Mitte der l. Skapula.
—	—	—	—	Hereditär belastet. Nachtschweisse. Beide Spitzen und verstreute Herde in der linken Lunge.
+1	+2	+2	+2	* Sanguis! Beide Spitzen gedämpft, vereinzeltes Rasseln in der Mitte des rechten Schulterblatts.
—	—	—	—	Röntgen: Beide Spitzen trübe, verstreute kleine Herde u. Trübungen. Indurative Phthise.
—	—	—	—	Röntgen: Verstreute Herde beiderseits, vom Hilus ausgehend. Auf probat. Tuberkulininjektion Fieber.
+2	+2	+2	+2	Fieberfrei. Röntgen: Diffuse Lungentrübung. Minimale Zwerchfellexkursion. Indurative Phthise.

Fall	Name	Alter	Beruf	Sputum	Eiweiss
				III. Chronische kavernöse	
3	W., Gustav .	56	Maurer	Reichlich, eitrig, dreischichtig, fötide.	+++ N
21	B., Ernst . .	46	Arbeiter	Reichlich, grün-eitrig.	+++ N
27	B., Karl . . .	38	Gasarbeiter	Reichlich, grün-eitrig.	+++ N
41	Sch., Walter	44	Invalide	Reichlich, grün-eitrig.	+++ N
43	W., Rudolf .	32	Diener	Reichlich, eitrig-schleimig.	++ N
49	B., Karl . . ,	32	Fuhrherr	Mässig, eitrig-schleimig.	+++ N
59	V., Fritz . .	63	Maurer	Reichlich, eitrig, globosum.	+++ N
65	W., Bruno .	53	Maler	Mässig, eitrig, globosum.	+++ N
				IV. Fibröse zirrhotische	
25	W., Herm. .	36	Briefträger	Gering, zähe, schleimig-eitrig.	++ N
45	A., Julius . .	28	Kaufmann	Reichlich, eitrig, schaumig.	++ N
56	K., Bruno . .	49	Kellner	Reichlich, eitrig-schleimig.	+++
60	G., Berta . .	31	Ehefrau	Gering, eitrig-schleimig.	+++
				V. Progressive Lungentuberkulose mit bronchopneumonischen	
4	N., August .	42	Arbeiter	Reichlich, grün eitrig, globosum.	++ N
16	W., Paul . .	46	Gastwirt	Reichlich, grün eitrig.	+++ N
24	P., Joseph .	43	Gärtner	Reichlich, schleimig-eitrig, zähe.	+
39	F., Hermann	36	Ofenarbeiter	Reichlich, eitrig-schleimig.	+++ N
52	K., August .	39	Kellner	Reichlich, eitrig, globosum.	++ N
50	G., Emil . .	47	Weichensteller	Schleimig-eitrig, zähe.	+++
53	K., Wilhelm .	28	Maler	Gering, eitrig.	+ N
55	D., Robert .	19	Landwirt	Mässig, eitrig, globosum.	+++ N
57	T., Ida . . .	32	Ehefrau	Mässig, eitrig, globosum.	++ N
				VI. Atypische	
17	Sch., Ernst .	45	Landwirt	Mässig, eitrig, globosum.	++ N
18	S., Franz . .	57	Maler	Schleimig, eitrig, zähe.	++
20	G., Julius . .	65	Feldarbeiter	Reichlich, eitrig-schleimig.	+++ N
28	J., Gerhardt	4½	Kind	Schleimig-eitrig, zähe.	++
34	E., Lotte . .	7	Kind	Schleimig-eitrig.	++
				VII. Nicht tuberkulöse Lungen-	
2	H., Karl. . .	45	Landarbeiter	Schleimig-flüssig.	—
5	N., Berta . .	38	Ehefrau	Reichlich dreischichtig.	+
9	E., Hegedus.	55	Schlosser	Reichlich, grün-eitrig, fötide.	+++ N
10	R., Berta . .	30	Witwe	Schleimig-schaumig.	+
11	S., David . .	25	Kaufmann	Mässig, schleimig.	—
14	R., Emil . .	70	Arbeiter	Mässig, zäh-schleimig.	—
15	A., Karl. . .	60	Kaufmann	Schleimig, sehr zähe.	+
19	M., Wilhelm	68	Tischler	Zäh-schleimig.	—
30	Sch., Ida . .	40	Ehefrau	Reichlich, dreischichtig.	++
31	P., Arthur .	34	Kaufmann	Reichlich, sehr zäh-schleimig.	++
36	K., Willy . .	6	Kind	Schleimig.	+
40	G., Wilhelm	41	Händler	Reichlich, grün-eitrig, fötide.	+++ N
44	K., Alfred. .	30	Dreher	Gering, schleimig-eitrig.	—
54	B., Rudolf .	37	Hausdiener	Gering, schleimig-zähe.	++

Direkt		Anreicherung		Bemerkungen
Ziehl	Much-Weiss	Ziehl	Much-Weiss	
Lungentuberkulose = 8 Fälle.				
+ 4	+ 4	+ 4	+ 4	Exitus. Käsige Bronch. u. Peribronch. Kavernen. Käsige Pneumonie. Ausgang in miliare Tuberkulose.
+ 4	+ 4	+ 4	+ 4	Exitus. Käsige Bronch. u. Peribronch. Kavernen.
+ 1	+ 2	+ 2	+ 2	Früher oft Bluthusten. Ueber beid. L. zahlr. Rasseln, l. v. o. Kaverne.
+ 1	+ 1	+ 2	+ 2	Ueber 10 Jahre lungenkrank. Ueberall Rasselgeräusche
+ 3	+ 2	+ 2	+ 2	Abgeschw. Schall über beid. Lungen, überall Rasseln, r. v. o. Kaverne.
+ 3	+ 3	+ 4	+ 4	Links vorn oben Kaverne. Viel Rasseln über beiden Lungen.
+ 2	+ 2	+ 4	+ 4	Ueberall Rasseln, Dämpfung beiderseits bis 3. Rippe, rechts hinten unten Bronchialatmen.
+ 4	+ 3	+ 1	+ 1	Ausgebreitete Phthise. Rechts vorn oben Kaverne.
(einseitige) Phthise = 4 Fälle.				
—	?	—	?	Rechte Lunge diffus trübe, bes. Spitze u. hinten unten. l. Lunge frei.
+ 3	+ 2	+ 3	+ 2	Linke Lunge diffus trübe, hinten unten Kaverne. Rechte Lunge frei. Linke Thoraxseite etwas geschrumpft.
+ 1	+ 1	+ 2	+ 2	Diffuse Trübung der rechten Lunge, linke Lunge frei.
+ 2	+ 2	+ 3	+ 3	L. Thoraxseite geschrumpft, diffuse Trübg. der l. Lunge, bes. a d. Spitze.
beziehungsweise pneumonischen Erscheinungen = 9 Fälle.				
+ 1	+ 2	+ 2	+ 3	Röntgen: Spitzen dunkel, bronchopneum. Verdichtungen i. beiden L.
+ 1	+ 2	+ 2	+ 3	Vor 1 J. akut an tuberk. Pneumonie (r. Unterl.) erkrankt. † März 1914.
—	?	—	?	Hereditär belastet. 1891 Bluthusten. Stationäre Phthise.
+ 3	+ 3	+ 4	+ 4	Beide Spitzen, rechter Unterlappen gedämpft, Krepitieren.
+ 3	+ 3	+ 4	+ 4	Beide Spitzen gedämpft, handbr. Dämpfg. üb. d. l. Unterl., Krepitieren.
—	—	—	?	Hereditär belastet. Nachtschweisse. Pirquet + +. Stationäre Phthise.
+ 1	+ 2	+ 3	+ 3	Röntgen: links zieml. dicht stehende, rechts konfluierende Schatten (bronchopneumon.). Darmtuberkulose.
+ 1	?	+ 2	+ 2	Röntgen: Bronchopneum. Verdichtungen in beid. Ober- und r. Unterl.
+ 2	+ 2	+ 3	+ 3	Röntgen: r. Spitze dunkel, bronchopneumon. Herd im l. Unterlappen.
Phthisen = 5 Fälle.				
+ 3	+ 3	+ 3	+ 3	Diabetische tuberkulöse Phthise.
—	—	+ 2	+ 3	Altersphthise. Klinisch Emphysem und Bronchitis diffusa.
—	?	—	?	Altersphthise. Klinisch Emphysem und chron. Bronchitis.
—	—	—	—	Pirquet + +. Hereditär belastet. Feuchtes Rasseln über der Lunge.
—	—	—	—	Pirquet +. Hereditär belastet. Fieber.
erkrankungen = 14 Fälle.				
—	—	—	—	Bronchitis chronica.
—	—	—	?	Seit Kindheit Husten. Fassförmiger Thorax. Emphysem. Bronchit. chron. Bronchiektasie?
—	—	—	?	Gangraena pulm. sin.
—	—	—	—	Stauungsbronchitis.
—	—	—	—	Bronchitis chronica.
—	—	—	—	Emphysem.
—	—	—	—	Emphysem, chron. Bronchitis.
—	—	—	—	Emphysem.
—	—	—	—	Chron. Bronchitis, Bronchiektasien?
—	—	—	—	Asthma bronchiale.
—	—	—	—	Pirquet —. Bronchitis diffusa.
—	?	—	?	Gangraena pulm. dext.
—	—	—	—	Bronchitis diffusa.
—	—	—	—	Asthma bronchiale.



Es wurden danach im ganzen 65 Lungenkranke untersucht, darunter 51 Tuberkulöse und 14 an sonstigen Lungenerkrankungen Leidende. Bei 24 Tuberkulösen wurde der Kochsche Tuberkelbazillus gefunden, negativ waren sämtliche 12 inzipienten Spitzentuberkulosen und 8 von 13 chronisch-peribronchitischen Tuberkulosen, während von den übrigen 26 vorgeschrittenen Phthisen nur noch 6 Fälle negativ waren, darunter 2 tuberkulöse Kinder. Zumeist ergab die Anreicherung einen vermehrten Bazillenbefund und führte in 2 Fällen allein zum Ziel, nur in einem Fall (III. 65) waren bei der Anreicherung bedeutend weniger Bazillen zu finden als im direkten Ausstrich.

Bei der modifizierten Gram-Färbung nach Much-Weiss müssen auseinandergehalten werden die Körnerreihen in Stäbchenform und die isolierten sogenannten Muchschen Granula. Die granulierten Körnerreihen fanden sich in allen Fällen, in denen auch ziehlfärbbare Bazillen vorhanden waren, niemals ohne diese; einige Male waren sie in grösserer Menge vorhanden, aber auch umgekehrt fanden sich zuweilen mehr ziehl- als gramfärbbare. Bei der Schwierigkeit des gleich starken Materialausstrichs ist aber meines Erachtens auf derartige Unterschiede nichts zu geben.

Bezüglich der isoliert liegenden sogenannten Muchschen Granula machten sich nun von Untersuchung zu Untersuchung immer mehr Bedenken geltend. Dies gilt in erster Linie vom direkten Ausstrich. Hier können Gewebs- und Zelltrümmer, Bakterien und Farbniederschläge so leicht Veranlassung zu Täuschungen geben, dass es der persönlichen Auffassung Tür und Tor geöffnet hiesse, wollte man isoliert liegende Granula mit Sicherheit als Tuberkulosevirus ansprechen, wenn nicht zugleich typische Körnerreihen in Stäbchenform vorhanden sind. Aber auch diese können gelegentlich vorgetäuscht werden, wenn nämlich sogenannte Granulahäufchen zu sehen sind, es können dann einige in gleicher Richtung liegende Granula leicht als Körnerreihen imponieren. Auch die grampositiven Streptokokken können zuweilen Körnerreihen vortäuschen; nun sind die sogenannten Muchschen Granula im allgemeinen kleiner als Streptokokken, von letzteren kommen aber auch ausserordentlich kleine Arten vor, so in Fall II 47 — V 24 — VI 20 — VII 5. 9. 40. Färbt man eine solche Streptokokkenkultur nach Much-Weiss, so findet man oft täuschende Aehnlichkeit mit den Muchschen Granula und sogar mit Körnerreihen. Aber noch weiteren Täuschungen ist man ausgesetzt. Untersucht man nämlich ein gewöhnliches, nach Much-Weiss gefärbtes Mundsputum, so kann man auch hier gelegentlich Gebilde erhalten, die sich von den Muchschen Granula nicht unterscheiden lassen. Auch Krylow wies schon darauf hin, dass nach der modifizierten Gram-Methode nicht nur die Tuberkelbazillen, sondern auch andere säurefeste Bazillen aus Granulis bestehen. Es sei hier noch bemerkt, dass alle meine Untersuchungen in der Art ausgeführt wurden, dass stets Präparate mit absolut

sicheren Körnerreihen und freiliegenden Granulis vorrätig gehalten wurden und stets bei verdächtigen Stellen als Vergleichsobjekte benutzt wurden, um in der Deutung möglichst sicher zu sein.

Dass aber auch diese Vorsicht nicht ausreichend war, zeigte der Fall VII 40. Der Mann wurde wegen Erkrankung der rechten Lunge bei remittierendem Fieber und reichlichem eitrigen Auswurf in die Klinik aufgenommen. Klinisch lag Lungengangrän vor. Im Auswurf fanden sich keine Kochschen Tuberkelbazillen, aber massenhaft verschiedenste Bakterien, darunter auch kurze, sehr kleine Streptokokkenketten. Bei der Much-Weiss-Färbung sah man direkt — aber auch nach Anreicherung — von den Muchschen Granula und Granulahäufchen nicht zu unterscheidende Gebilde. Dabei imponierten einige in den Häufchen in gleicher Richtung liegende Granula als Körnerreihen. Der Mann starb und die Sektion ergab Lungengangrän, aber keine Spur von Tuberkulose. Es wurde nun auch noch bei der Sektion aus den Gangränhöhlen Eiter entnommen und direkt und nach Anreicherung untersucht. Auch dieses Mal fanden sich stellenweise die gleichen Granula ähnlichen Gebilde wie früher. Es muss daraus gefolgert werden, dass selbst bei grösster Vorsicht der Untersuchung und Beurteilung gelegentlich eine Täuschung möglich ist, wenn sich nur isolierte Granula oder Granulahäufchen finden, selbst nach Anreicherung. Danach ist aber die Verwertbarkeit der eigentlichen sogenannten Muchschen Granula wenigstens für die Diagnose der Lungentuberkulose hinfällig. Es bleiben nur die sicheren Körnerreihen in typischer Bazillenform übrig, die nach meinen Erfahrungen identisch sind mit den Kochschen Bazillen, da sie stets dort und nur dort gefunden werden, wo auch diese vorkommen.

Die Identität der Körnerreihen mit den Kochschen Tuberkelbazillen lässt sich dadurch vorzüglich zeigen, dass man bei Herstellung des Farbengemisches nach Much-Weiss ($^1/_4$ Methylviolett und $^3/_4$ Karbolfuchsin) eine gründliche Mischung der beiden Farblösungen nicht eintreten lässt, sondern die frisch aufeinander gegossenen Flüssigkeiten sofort zum Färben benutzt. Man erhält dann ein Präparat (im weiteren nach Much-Weiss vorschriftsmässig gefärbt), das alle Nuancen vom tiefen Methylviolett bis zum leuchtenden Fuchsin zeigt und in dem sogar im selben Gesichtsfelde an den Tuberkelbazillen alle Uebergänge von tiefvioletten Körnerreihen bis zu den rot leuchtenden Kochschen Stäbchen zu sehen sind.

Ich möchte mich hier noch der Forderung von Cornet und Kossel (im Kolle-Wassermann) anschliessen, dass das Auffinden von Körnerreihen stets dazu auffordern sollte, auch nach Ziehl nochmals genau zu untersuchen.

Von der Existenz einer besonderen Form des Tuberkulosevirus in Gestalt der sogenannten Muchschen Granula habe ich mich bei meinen Untersuchungen demnach nicht überzeugen können und glaube vielmehr, dass die Körnerreihen und Körner nichts anderes sind, als durch

eine modifizierte Gram-Methode dargestellte echte Kochsche Tuberkelbazillen.

Vielleicht sind die Körner, worauf Babes[1]) in einer soeben erschienenen Arbeit hinweist, den metachromatischen (sogen. Babes-Ernstschen) Körperchen der azidoresistenten Bazillen gleich zu stellen.

Es ist nun noch mit einigen Worten auf die Ergebnisse der Eiweissreaktionen im Sputum einzugehen.

Aus der Tabelle geht hervor, dass bei der Lungentuberkulose entschieden die Eiweissmenge in einem gewissen Verhältnis zum Grade der Krankheit steht. Nicht zu verwerten ist sie bei der inzipienten Spitzentuberkulose, wo sie ebenso häufig schwach positiv wie negativ ist und darin der Reaktion bei nicht spezifischen Lungenerkrankungen gleicht. Deutlich positiv ist sie dagegen schon bei der chronisch-peribronchitischen Tuberkulose, um bei den progressiven, besonders zum Zerfall neigenden schweren Phthisen ausserordentlich hohe Grade zu erreichen.

Unter den von mir untersuchten, nicht tuberkulösen Lungenerkrankungen waren sehr starke Reaktionen zu verzeichnen bei der Lungengangrän (2 Fälle), mehr oder weniger deutlich positiv waren sie zuweilen bei chronischer Bronchitis und Asthma bronchiale. Besonders hervorzuheben ist hier noch der Fall VII 5, eine 38jährige Frau mit reichlichem dreischichtigen Sputum, die vom 5. 9. bis 9. 10. 13 in der Klinik lag. Hier bestand nach den klinischen Erscheinungen längere Zeit Verdacht auf eine tuberkulöse Erkrankung, ohne dass jedoch Tuberkelbazillen nachgewiesen werden konnten. Die Eiweissreaktion fiel sowohl von der oberen schaumigen, wie von der unteren geballten Schicht des Sputums stets nur minimal positiv oder sogar negativ aus. Es handelte sich eben in diesem Falle nicht um eine tuberkulöse Erkrankung, sondern um eine schon seit Kindheit bestehende chronische Bronchitis, die zu hochgradigem Emphysem und bronchiektatischen Erweiterungen geführt hatte. In solchen Fällen dürfte wohl stets der negative oder nur schwach positive Ausfall der Eiweissreaktion eine Tuberkulose oder Lungengangrän ausschliessen, also differentialdiagnostischen Wert haben.

Jedenfalls kann die Eiweissreaktion des Sputums zuweilen ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel werden und verdient nicht die zurzeit so völlige Missachtung, die fast bis zu ihrer Vergessenheit geführt hat.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen können dahin zusammengefasst werden:

1. Die modifizierte Gramfärbung zur Darstellung der sogenannten Muchschen Granula im Sputum ist für die Diagnose der Lungentuberkulose nicht zu verwerten, da sie zu Täuschungen Anlass gibt; das gilt in erster Linie für den direkten Ausstrich, aber auch für die Anreicherung.

---

1) Babes, Ueber metachromatische Körperchen in den azidoresistenten Bazillen. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 11.



Lediglich Körnerreihen in deutlicher Stäbchenform sind im Sputum als Tuberkulosevirus anzuerkennen. Diese fanden sich aber stets nur dann, wenn auch ziehlfärbbare Tuberkelbazillen nachweisbar waren.

Eine besondere neue Form des Tuberkulosevirus in Gestalt der sogenannten Muchschen Granula ist nicht anzuerkennen, vielmehr sind die Körnerreihen und Körner nichts anderes, als durch eine modifizierte Gramfärbung dargestellte echte Kochsche Tuberkelbazillen.

2. Die Eiweissreaktion des Sputum steht bei der Lungentuberkulose in einem gewissen Verhältnis zum Grade der Krankheit und ist bei den vorgeschritteneren Fällen fast durchweg stark positiv. Sie kann unter Umständen differentialdiagnostischen Wert gegenüber nicht tuberkulösen Lungenerkrankungen besitzen, da diese zumeist keine oder nur geringe Eiweissreaktion zeigen.

Berlin, im März 1914.

XXVI.

Aus der inneren Abteilung des Budapester israelitischen Spitals (Vorstand: Privatdozent Dr. Heinrich Benedict).

Ein Fall von leukämischer Lymphomatose bei paroxysmaler Hämoglobinurie.

Von

Dr. **Géza Gáli,**

Sekundararzt.

In der ersten Nummer des diesjährigen Jahrgangs der Berliner klinischen Wochenschrift stellt Hansemann eine Hypothese auf, mit deren Hilfe er der Aetiologie der Leukämie, dieser noch so ungeklärten Krankheit, näherzukommen versucht. Der Zusammenhang der Leukämie mit infektiösen Krankheiten ist nichts Neues. Der berühmte Fall Obrastzows, in welchem ein Junge und bald nach ihm der behandelnde Arzt an akuter Leukämie zugrunde gingen, die Patienten Zieglers, Jochmanns, Hertz', bei denen auf vorangegangene Infektion die Leukämie folgte, scheinen diesen Gedankengang zu bestätigen. Es stehen aber diesen wenigen Fällen viele andere gegenüber, in welchen selbst mit bakteriologischen Untersuchungen nichts erwiesen werden konnte. Um eine Infektion auch in diesen bakteriologisch negativen Fällen annehmen zu können, stellte Hansemann seine Theorie auf. Er sagt, die Leukämie sei keine primäre Erkrankung, sondern immer sekundärer Natur, und wahrscheinlich sei das Verhältnis zwischen primärer Erkrankung und Leukämie dasselbe, wie dasjenige der Gummata zur Syphilis.

Der Zufall wollte es, dass zu der Zeit, da uns noch die Theorie Hansemanns unbekannt war, ein Patient die Ambulanz aufsuchte, der nach unserer Ansicht zur Illustration dieser Theorie beitragen kann — wenn auch nicht ganz im Sinne Hansemanns.

Der 49jährige gut entwickelte Mann erklärt bei seiner Aufnahme am 10. 1. 1914, seine Krankheit habe vor 5—6 Wochen begonnen. Er bemerkte damals sozusagen plötzlich am Halse, in der Achselhöhle und in der Inguinalgegend Drüsenanschwellungen, welche allmählich grösser wurden. Seit der Zeit fühlt er sich schwach, nimmt ab und sieht blass aus. Was die frühere Anamnese anbelangt, so erfuhren wir, dass sich Patient vor 15 Jahren erkältete und damals bemerkte, dass sein Urin dunkelbraun gefärbt war. Dies wiederholte sich, so oft er erkältet war oder sich viel in der Kälte aufhielt; auch verspürte er damals heftige Schmerzen in der Nierengegend, musste erbrechen und schwitzte stark. Der Anfall vergeht, sobald er sich erwärmt hat. Vor 21 Jahren hatte er ein Ulcus molle und wurde wegen Bubonen operiert. Er erinnert



sich auch, vom dritten bis zum sechsten Lebensjahre eine Krankheit gehabt zu haben, die der Arzt für Gelenktuberkulose hielt. Patient ist verheiratet, hat 9 lebende Kinder; seine Frau hat 5 mal abortiert.

Es fallen beim Untersuchen am Halse, in der Achselhöhle und in der Inguinalgegend Gruppen von haselnuss- bis hühnereigrossen, Pakete bildenden, weichen, weder mit der Haut, noch untereinander verwachsenen Drüsen auf. Die Untersuchung ergibt noch herabgesetzte Beweglichkeit des rechten Fussgelenks und des Ellenbogengelenks. Unter dem äusseren Knöchel sind einige Narben sichtbar, die von der Krankheit des dritten Jahres zurückgeblieben waren.

Die Organe des Brustkorbes bieten nichts Wesentliches.

Der Bauch ist gewölbt; die Leber, deren obere Grenze der V. Interkostalraum ist, ist zweifingerbreit unter dem Rippenbogen palpabel. Die Milzdämpfung beginnt im 8. Interkostalraum, überschreitet die Linea axillaris anterior; ihr unterer Pol ist vierfingerbreit unter dem Rippenbogen palpabel, hart. Im Abdomen konnte man ausserdem im rechten wie im linken Hypogastrium je eine nussgrosse Drüse spüren. Die rechte Tonsille ist stark vergrössert.

Beim Untersuchen klagte Patient über heftige Schmerzen im Bauche und erzählt, dass er vor kurzer Zeit erbrochen habe und, weil er sich jetzt viel in der Kälte aufhalte, sein Urin gewiss „blutig" sein werde. Der entleerte Urin war tatsächlich dunkelrot, undurchsichtig; enthielt Eiweiss und Hämoglobin; in dem rotbraunen Sediment waren 1—2 erhaltene hyaline Zylinder und weisse Blutkörperchen, aber keine Erythrozyten sichtbar. Es ergibt sich also, dass die 15jährige Krankheit paroxysmale Hämoglobinurie war.

Was die neuere Krankheit anbetrifft, so machten wir — da der Verdacht auf Leukämie sehr nahe lag — eine Blutuntersuchung, welche folgendes ergab:

Erythrozyten	3488000
Weisse Blutkörperchen	428800
Hämoglobin	65 pCt. (corr. Sahli).

Schon dieser Befund wie auch die spätere qualitative Untersuchung ergab, dass der Patient an Leukämie litt.

Die paroxysmale Hämoglobinurie hatte, seit dieselbe von Charles Stewart beschrieben wurde (1794), so viele Erklärungen als Beobachter. Erst wurde darüber diskutiert, wo das Hämoglobin gebildet werde: in der Niere oder im Blute? Als man letzteren Ort annahm, wurde über den Modus viel geschrieben. Die Theorie Ehrlichs und Chwosteks hatte die meisten Anhänger, bis Donath und Landsteiner an der Hand scharfsinniger Experimente den unmittelbaren Grund, die Art des Entstehens des hämoglobinurischen Anfalls feststellten. Den Ausgangspunkt bildete die Annahme, dass hier eine Hämolyse vorliegt, deren Grund ein im Blute kreisendes Hämolysin ist, welches — da die Paroxysmen immer nach Erkältung auftreten — bei 0° als Optimum, sich mit den roten Blutkörperchen vereint. Hierin wäre nichts prinzipiell Verschiedenes den übrigen Hämolysinen gegenüber, denn Ehrlich und Morgenroths Untersuchungen zeigen uns, dass sich der Immunambozeptor auch bei 0° mit den roten Blutkörperchen vereinigt, nur ist dies nicht das Optimum; die Vereinigung geht bei höherer Temperatur bei den übrigen Hämolysinen rascher. Auf Grund dieser Annahme rekonstruierten sie den Vorgang folgendermassen: Sie brachten Serum und



Erythrozyten des Kranken auf 15—20 Minuten in Eiswasser, dann auf 2 Stunden in den Brutschrank. Nach dieser Zeit nahm das Serum des an paroxysmaler Hämoglobinurie leidenden Patienten eine Rotfärbung an, es löste die Blutkörperchen. Um zu beweisen, dass es sich hier um denselben Vorgang handle wie bei jeder Hämolyse, dass nämlich zur Lösung der Blutkörperchen zwei Faktoren benötigt werden: nämlich ein spezifischer Ambozeptor und ein nicht spezifisches thermolabiles Komplement, brachten sie inaktiviertes Serum und Blutkörperchen in Eiswasser und bekamen in diesem Falle nur dann Hämolyse, wenn sie vorerst normales komplementhaltiges Serum zufügten und so in den Brutschrank brachten. Dass zur Hämolyse das in dem Serum des Kranken kreisende Hämolysin benötigt wird und dass dasselbe während des Abkühlens sich mit den Erythrozyten vereinigt — was dann den Paroxysmus verursacht —, bewiesen sie so, dass sie bei obigen Kautelen nicht die Blutkörperchen des Patienten, sondern solche eines andern Individuums verwendeten, und auch jetzt die Hämolyse eintrat.

Die meisten Autoren stimmen darin überein, dass die Donath-Landsteinersche Reaktion für die paroxysmale Hämoglobinurie typisch sei. Es kamen aber solche Fälle vor, in denen bei ausgesprochener paroxysmaler Hämoglobinurie die Reaktion negativ ausfiel. Diese Umstände führten dann zur Erkenntnis einiger feineren Veränderungen des Blutes des Hämoglobinurikers. Aus den Untersuchungen Meyers und Emmerichs ergab sich, dass das negative Ergebnis der Reaktion zwischen zwei Anfällen in dem Komplementschwund seine Erklärung hat. Abgesehen davon, dass man dies zu teleologischen Folgerungen verwendete, kommt dies Symptom auch bei anderen Infektionskrankheiten vor. Auch andere Symptome, die auch bei anderen Infektionskrankheiten vorkommen, wurden gesucht, und so fand Meyer und Emmerich, dass im Blute des Hämoglobinurikers eine opsonische — hämotrope — Substanz enthalten sei, welche die roten Blutkörperchen für die Phagozytose der Leukozyten vorbereitet. Eine weitere Aehnlichkeit besteht darin, dass während des Anfalles — wie bei anderen Infektionskrankheiten — die eosinophilen Leukozyten verschwinden, die Zahl der Lymphozyten stark sinkt, nach dem Anfall aber eine relative Lymphozytose und Eosinophilie eintritt.

Obzwar die Anamnese wie auch die Untersuchung keinen Zweifel darüber liess, dass es sich um paroxysmale Hämoglobinurie handle, so hielten wir es doch für angezeigt, die Donath-Landsteinersche Reaktion auszuführen, und nach den übrigen Symptomen, deren ich oben erwähnte, zu forschen. Wir führten die Reaktion erst mit aktivem Serum aus und zwar in dreierlei Verdünnung. Die Quantität der Erythrozyten war immer dieselbe (0,025). Das Ergebnis war folgendes: Mit dem Serum Nr. 1 (konzentriert) wurden die Blutkörperchen abgekühlt, auf 2 Stunden in den Brutschrank gestellt; es trat Hämolyse ein. Bei Nr. 2 (verdünnt) und Nr. 3 (noch mehr verdünnt) trat nur dann die Hämolyse ein, als

wir normales Serum zufügten und zwar zu Nr. 3 mehr als zu Nr. 2. Dieses Ergebnis beweist ohne Zweifel, dass wenn auch das Komplement nicht in jedem Falle verschwindet, so doch dessen Quantität in anfallsfreier Zeit abnimmt. Mit derselben Technik führten wir die Reaktion auch so aus, dass wir nicht die Erythrozyten des Patienten, sondern eines Gesunden verwendeten. Das Ergebnis stimmte mit den vorigen überein; die verdünnten Sera lösten nur nach Zugabe frischen Komplements. Liessen wir normales Serum auf die Erythrozyten des Patienten einwirken, so trat keine Lysis ein. Um zu entscheiden, ob die Kälte als Reiz für die Bildung des Hämolysins diene oder die Bedingung dessen sei, dass das immer vorhandene Hämolysin sich mit den Erythrozyten vereinige, kühlte ich nur das Serum ab und gab dann die Erythrozyten dazu, und dann in den Brutschrank. Es trat keine Lysis ein, als Beweis dessen, dass die Kälte nicht der Reiz zur Bildung des Hämolysins sei, sondern die Conditio sine qua non der ersten Phase der eigentlichen Hämolyse; die zweite Phase spielt sich beim Erwärmen ab und nun kann das Serum auch durch normales Serum ersetzt werden, weil die Erythrozyten jetzt mit dem Hämolysin sozusagen gesättigt sind.

Wir untersuchten auch die Substanzen, die in dem Blute des Hämoglobinurikers vorhanden sind und die roten Blutkörperchen zur Phagozytose vorbereiten. Eason und Ehrlich sahen dies ohne weiteres in gefärbten Blutpräparaten. Wir konnten es nicht sehen. Wir brachten daher das Serum des Patienten nach Inaktivierung mit Erythrozyten zusammen und stellten das Gemisch auf zwei Stunden in den Brutschrank. Nun zentrifugierten wir das Serum ab, wuschen die Blutkörperchen mit physiologischer Kochsalzlösung mehrmals und gaben weisse Blutkörperchen eines normalen Menschen dazu. Nach einiger Zeit machten wir Präparate und färbten nach Oppenheim. Obzwar wir solche Bilder, wie sie Kämmerer und Meyer beschreiben, dass nämlich die Erythrozyten wie kleine Halbmonde an den Leukozyten haften, ihre Farbe verlieren, die Zellen im Leibe der Makrophagen zerfallen, das Hämoglobin zugrunde gehe, nicht beobachten konnten, so konnten wir immerhin an zwei Stellen die Aufnahme roter Blutkörperchen in Leukozyten demonstrieren.

Eine viel umstrittene Frage ist, ob bei Hämoglobinurikern nur das Serum oder auch die korpuskulären Elemente des Blutes eine charakteristische Veränderung erleiden. Ein Teil der Autoren behauptet, dass die Resistenz der Erythrozyten vermindert sei. Andere bestreiten dies. Die Bestimmung der Resistenz und die Beurteilung des Resultates ist auch vom theoretischen Standpunkte schwer. Die Resistenz der Erythrozyten ist ein komplexer Begriff. Die Widerstandskraft ist verschieden gegenüber osmotischen Einwirkungen, wieder anders bei Einfluss von Hämolysinen und Saponinsubstanzen. Z. B. je resistenter die Erythrozyten gegenüber den Saponinsubstanzen sind, desto weniger sind sie es gegen-



über hypotonischen Lösungen. So ist also bei all diesen Einflüssen die Sache klinisch schwer zu beurteilen, speziell bei unserem Leukämiker, wo wir mit Blut sparen mussten. Die meisten Autoren untersuchten die Resistenz gegenüber osmotischen Einflüssen, und da also hier der Vergleich am „leichtesten" zu stellen war, untersuchten auch wir in dieser Hinsicht. Nach der Methode Ribierres (wir untersuchten in anfallsfreier Zeit, da während des Anfalls unter dem Einflusse des Hämolysins die Resistenz natürlich geringer ist), konstatierten wir bei 0,66 pCt. Konzentration Hämolyse gegenüber 0,44 pCt. normal. Die osmotische Resistenz war also bei dem Patienten verringert. Ich betone aber, dass dies das Wesen der Hämoglobinurie nicht berührt. Wir sahen ja bei unseren Versuchen, dass normales Serum die Erythrozyten nicht löse, das Serum des Kranken aber fremde Erythrozyten löst.

Was die Veränderung der anderen korpuskulären Elemente betrifft, das Verschwinden der Eosinophilen, das Sinken der Zahl der Lymphozyten während des Anfalls, so konnten wir in unserem Falle sehr interessante Beobachtungen anstellen; deren Resultate führen uns dann zur zweiten Krankheit des Patienten: zur Leukämie.

Die erste Untersuchung erfolgte während eines Paroxysmus. Die Zahl der weissen Blutkörperchen — wie schon erwähnt — war 428800. Wir fanden in dieser hohen Zahl nichts Auffallendes, erwarteten wir doch eine Leukämie. Ueberraschend waren aber die Präparate, die nach Pappenheim gefärbt wurden. Wegen der grossen Drüsen und mangels aller akuten schweren Symptome dachten wir an das „monotone" kleine lymphatische Bild einer chronischen Leukämie und sahen zu unserer Ueberraschung das Bild einer akuten lymphatischen Leukämie. Neben den kleinen Lymphozyten sahen wir viele typische grosse Lymphozyten mit hellblauem Protoplasma, oft azurophiler Granulation, pachychromatischem, grobem Kern; an einigen war um den Kern ein perinuklearer Hof zu sehen. Zwischen diesen grossen Lymphozyten sehen wir typische „Riederzellen". Ansserdem waren aber auch solche Zellen zu unterscheiden, welche einen leptochromatischen, feinwabigen, mit mehreren Nukleolen versehenen Kern hatten. Wir sahen auch Myelozyten, zahlreiche Klein-Gumprechtsche zerfallene Kerne (Kernschatten), welche in grosser Zahl auch bei akuten Leukämien vorkommen. Das quantitative Bild war folgendes:

Kleine Lymphozyten	40 pCt.
Grosse „	35 „
Myeloblasten	5 „
Uebergangsformen	1 „
Neutrophile Polynukleäre	4 „
„ Myelozyten	2 „
Klein-Gumprechtsche Kerne . . .	13 „

Dies Bild ist dort, wo alle Symptome für eine chronische Leukämie sprechen, sehr überraschend. Abgesehen davon, dass eine so grosse



Zahl der grossen Lymphozyten bei chronischen Leukämien selten vorkommt, ist das Erscheinen von Myeloblasten und Myelozyten noch seltener und zwar in grosser Zahl. Wir wissen aber, dass das Unterscheiden der grossen Lymphozyten und Myeloblasten so schwer ist, dass viele Kliniker ganz davon absehen, und so wollten wir dies Ergebnis kontrollieren. In den Zellen myelogenen Ursprungs sind gegenüber den lymphoiden Zellen oxydierende Fermente enthalten, die sehr einfach zu eruieren sind. Von diesen Zellen werden nämlich — nach Fixation in Formolakohol und Färben mit 1 proz. alkalischen α-Naphthol und 1 proz. wässerigen Dimethyl-p-phenylendiamin je 2—3 Minuten — intensiv blaugefärbte Granula sichtbar. Unsere Annahme wurde durch die Reaktion bestätigt; alle Zellen, die wir auf Grund ihrer Form als myelogen annahmen, erwiesen sich auch biologisch als solche.

Nach alledem konnten wir zwischen zwei Fällen wählen. Unsere Leukämie ist eine akute von der Form Gilbert-Weil, die Herz — wenn es eine solche überhaupt gebe — für sehr selten hält. Bei dieser Form der akuten Leukämie bestehen von Anfang an Drüsenanschwellungen und Milztumor; sie stehen sogar im Vordergrunde. In diesem Falle sind die im Präparate sichtbaren Myeloblasten und Myelozyten als eine reaktive Wucherung des myelogenen Elementes zu betrachten. Sie gelangen so in den Blutstrom, so dass diese Elemente wegen der lymphoiden Metaplasie eines Teiles des Knochenmarks in „Reizung" kommen (Reizungsmyelozytose) oder aber, dass das myeloide Gewebe eine kompensatorische Hyperfunktion ausübt. Eine zweite Möglichkeit wäre, dass hier beide Systeme, das myeloide wie auch das lymphoide, nebeneinander überwuchern, dass also eine „Mischleukämie" besteht, die zwar selten ist, aber doch vorkommt (Herz, Gorjaew, Beltz). Soweit man die Frage ohne histologische Untersuchung unterscheiden kann — und auch diese lässt oft in Stich — handelt es sich hier weder um den einen noch um den anderen Fall, sondern um einen dritten. Zu dieser Annahme führte uns eine zweite qualitative und quantitative Untersuchung, die wir nach 8 Tagen ausführten. Sie ergab:

Hämoglobin	81,25 pCt. (Sahli korr.)
Rote Blutkörperchen	4200000
Weisse „	300000

Quantitativ bestand folgendes:

Kleine Lymphozyten	67,8 pCt.
Grosse „	19,0 „
Uebergangsformen	1,0 „
Neutrophile Polynukleäre	3,0 „
Myelozyten	1,0 „
Eosinophile Polynukleäre	0,2 „
Klein-Gumprechtsche Kerne	8,0 „

Das Bild war also wesentlich verändert. Die Myeloblasten, also die jüngsten Zellen myelogenen Ursprungs, waren ganz verschwunden.



Die Zahl der grossen Lymphozyten war erheblich verringert, die der kleinen Lymphozyten erhöht. Ob dieser qualitativ wichtige Unterschied der aus Kakodylinjektionen bestehenden Arsenkur zugeschoben werden kann, die der Kranke während zwei Wochen durchmachte, ist fraglich. Ich glaube kaum. Ich denke vielmehr, dass sich hier im Blutbilde der hämolytische Prozess widerspiegelt. Wir wissen, dass der hämoglobinurische Paroxysmus im Blutbilde eine Veränderung verursacht gleich den akuten Infektionen: Ein Teil der Lymphozyten geht zugrunde; die Eosinophilen verschwinden ganz. Hier geschah dasselbe: ein grosser Teil der kleinen Lymphozyten und die Eosinophilen verschwanden unter dem Einflusse des Toxins. Es geschah aber noch etwas anderes. Was wir an der Arbeit sehen, ist nicht das normale lymphoide und das anatomisch vielleicht auch normale — aber biologisch sicher abnormale — myeloide System. Beide sind „überreizt“: Auf den kleinsten toxischen Reiz reagieren sie gleich mit stärksten Reaktionen: Es werden gleich die jüngsten, unreifsten Zellen in den Blutstrom geschwemmt. Hört der Reiz auf — oder aber gibt er nach —, so beruhigt sich das myeloide System ganz und das lymphoide erheblich, es werden keine unreifen Formen mehr ins Blut gebracht. Dass die während des Anfalls im Blute kreisenden, unreifen Formen nach dem Anfall überhaupt nicht mehr sichtbar waren (z. B. Myeloblasten verschwanden ganz), erhält seine Erklärung darin, dass diese unreifen Formen unter therapeutischen Einflüssen am leichtesten zugrunde gehen. Für diese Annahme spricht auch das Erscheinen der Eosinophilen nach dem Anfalle.

Durchsehen wir so das klinische Bild und beobachten wir, wie die ältere Krankheit die neuere beeinflusste, so drängte sich die Frage auf, ob zwischen beiden ein kausaler Zusammenhang besteht oder ob es reiner Zufall ist, dass zwei so seltene Krankheiten bei einem Patienten auftreten, solche Krankheiten, welche insbesondere das Blut verändern, eine chemisch, die andere morphologisch? Um eine Antwort zu finden, müssen wir den Entstehungsmechanismus beider Krankheiten untersuchen.

An den infektiösen Ursprung der paroxysmalen Hämoglobinurie glaubten schon die ältesten Beobachter. Jede paroxysmale Hämoglobinurie wurde auf die Lues zurückgeführt. Der Zusammenhang war nicht ganz klar; heute aber ist er schon seit den Untersuchungen Meyers und Emmerichs — ob jetzt die primäre Erkrankung Lues oder eine andere Infektion sei — verständlicher. Die primäre Infektion führt zur Erkrankung der blutbereitenden Organe, entweder in dem Sinne, dass kranke Erythrozyten in die Blutbahn gelangen, oder aber, dass infolge einer Hyperfunktion der Milz — Hypersplenie — mehr rote Blutkörperchen zugrunde gehen und in die Blutbahn gelangen. Der Organismus wird mit kranken Erythrozyten infiziert und als Reaktion entsteht ein hämoglobinurischer Anfall.



Ueber das Entstehen der Leukämie sind die Meinungen sehr verschieden. Interessant ist, dass die meisten Autoren den Zusammenhang der akuten Leukämie mit Infektionskrankheiten annehmen, bei der chronischen aber nicht. So wie es aber zwischen akuter und chronischer Leukämie histologisch nur graduelle Unterschiede gibt — das klinische Bild ist auch oft verschwommen — so ist bezüglich des Ursprungs der Unterschied auch nur ein gradueller. Heftige, stärkere Infektionen führen schneller zu sekundären Erscheinungen, als solche mit geringerer Virulenz (speziell wenn es sich um so empfindliche Organe handelt, wie die blutbereitenden).

Ist dieser Zusammenhang gegeben, so bereitet die Annahme der Zusammengehörigkeit der beiden Krankheiten keine Schwierigkeit. Von der Theorie Pappenheims über die Genese der Leukämie ausgehend, kann man sich das Entstehen der beiden Krankheiten folgendermassen vorstellen: Im 1. Stadium steigt unter dem infektiös-toxischen Einflusse die Disposition des zytoplastischen Systems gegenüber schädlichen Einwirkungen. (Dies ist beiden Krankheiten gemeinsam.)

Im 2. Stadium spielen sich weitere toxische in dem Organismus mit herabgesetztem Widerstande ab; sie beeinflussen den Organismus „zytoplastisch" und verursachen Hyperplasien. In unserem Falle führt die ältere Krankheit zur Bildung eines solchen Toxins: des Hämolysins. Dieses Toxin führt dann zum 3. Stadium, in welchem die Elemente des meta- und hyperplastischen lymphoiden Gewebes in die Blutbahn brechen. Es gibt für unseren Fall Analogien. Man hat zwar eine lymphoide Leukämie mit paroxysmaler Hämoglobinurie noch nicht beschrieben; es gibt aber Fälle, wo bei perniziöser und hämolytischer Anämie Leukämie auftrat. (Wir beobachteten auch im Spital einen Fall hämolytischer Anämie mit Leukämie.) In diesen Fällen wurde auf Grund rein anatomischer Grundlage der Zusammenhang nicht angenommen, obzwar die mit myeloider Metaplasie einhergehenden (extramedullären) Anämien auch histologisch schwer von der akuten Leukämie zu unterscheiden sind. Ein Teil der Autoren weist nämlich die Annahme zurück, dass eine toxische Erkrankung, wie die Anämie (ob perniziöse oder hämolytische) in eine Systemerkrankung „übergehen" könne, wie es die Leukämie ist; sie halten die Anämie in solchen Fällen für das aleukämische Stadium der Leukämie. Es handelt sich aber um keinen „Uebergang", weder im anatomischen noch im histologischen Sinne. Es handelt sich einfach darum, dass derselbe infektiös-toxische Einfluss die eine wie die andere Krankheit verursacht.

Den Unterschied zwischen den verwandten Erkrankungen — hämolytische Anämie, perniziöse Anämie, paroxysmale Hämoglobinurie — verursacht wahrscheinlich die Virulenz der Infektion. Ausserdem handelt es sich hier um die Verschiedenheit der Gewebedisposition, die auch daran Schuld trägt, dass sich in dem einen Falle Leukämie hinzugesellte,



im anderen nicht. Ich kann die Ansicht nicht verschweigen, dass für das Auftreten der Wucherung des lymphoiden Gewebes der Umstand von Bedeutung war, dass der Patient ohne Zweifel an Knochentuberkulose litt. (Er hatte auch am rechten Auge eine Keratitis scrophulotica.) Der Zusammenhang der Tuberkulose mit Lymphomatosen ist eine seit langem bekannte Tatsache. Ob die Tuberkulose Einfluss auf das Entstehen einer paroxysmalen Hämoglobinurie hat? Ich möchte es nicht behaupten; es ist aber auffallend, dass wir für Lues keinen Anhaltspunkt hatten und auch die Wassermannsche Reaktion negativ war.

Den kausalen Zusammenhang der Anämien und Leukämien versuchte man auch experimentell zu erforschen. Lüdtke machte Hunde mit Pyrodin anämisch, um ihr Knochenmark zu schwächen und versuchte mit Staphylo- und Streptokokken Leukämie zu erzeugen. Er bekam, wenn auch nicht histologisch erwiesene, doch anatomisch leukämische Blutbilder.

Literatur.

1) Donath u. Landsteiner, Diese Zeitschr. 1905. Bd. 52 u. 58. — 2) Dieselben, Münchener med. Wochenschr. 1904. — 3) Choroschilow, Diese Zeitschr. 1907. Bd. 64. — 4) Donath u. Landsteiner, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 45. — 5) Hymans van den Berg, Berliner klin. Wochenschr. 1909. — 6) E. Meyer u. Emmerich, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 96. — 7) Moro und Noda, Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 11. — 8) Grafe u. Müller, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1908. Bd. 59. — 9) Liebermann, Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 4. — 10) Glässner u. Pick, Zeitschr. f. exper. Pathol. 1911. Bd. 9. — 11) Pringsheim, Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 32. — 12) Kämmerer u. Meyer, Folia haemat. 1909. Bd. 7. — 13) E. Körmöczi, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 13. — 14) Potpeschnigg, Wiener med. Wochenschr. 1907. — 15) Beltz, Ueber Leukämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 113. H. 1 und 2. — 16) Meyerstein, Ueber pathologischen Blutzerfall. Ergebn. d. inn. Med. Berlin 1913. Bd. 12. — 17) Eppinger, Zur Pathologie der Milzfunktion. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 33 u. 34. — 18) Gorjaew, Zur Leukämiefrage. Folia haemat. Bd. 16. S. 87. — 19) Derselbe, Zur Leukanämiefrage. Ibid. Bd. 16. S. 120. — 20) Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnose. Leipzig 1912. — 21) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig 1911. — 22) Herz, Die akute Leukämie. Leipzig u. Wien 1911. — 23) Pappenheim, Grundriss der hämatolog. Diagnostik. Leipzig 1911. — 24) Derselbe, Experimentelle Beiträge zur neueren Leukämietherapie. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. 1914. Bd. 15.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



XXVII.

Aus der III. med. Klinik der Königl. Universität Budapest (Direktor: Baron Prof. A. v. Korányi).

Untersuchungen über den Eiweissstoffwechsel beim experimentellen Pankreasdiabetes.

II. Mitteilung.

Von

Dr. **A. Galambos** und Dr. **B. Tausz.**

(Hierzu Tafeln V und VI.)

In einer vor kurzem publizierten Mitteilung[1]) berichteten wir über unsere klinischen Untersuchungen, aus welchen hervorging, dass die Hyperaminosurie im Gegensatz zur bisherigen Annahme nicht nur bei gestörter Leberfunktion, sondern auch bei innersekretorischen Störungen der Pankreasfunktion analog mit der diabetischen Glykosurie vorkommt. Obzwar Lebererkrankungen gewöhnlich von einer Hyperaminosurie begleitet sind, begegnen wir den höchsten Graden derselben (4 g, 17 pCt.) nicht bei dieser Gruppe von Erkrankungen, sondern in den Fällen des schweren, mit Azidosis einhergehenden Diabetes mellitus. Ein leichter Diabetes ist von einer leichten Hyperaminosurie begleitet, und die Menge der ausgeschiedenen Aminosäuren muss sogar die Norm nicht überschreiten. Bei Erkrankungen, welche mit einem erhöhten Eiweissabbau einhergehen (Karzinome, Leukämie), ferner bei den meisten fieberhaften, infektiösen Erkrankungen pflegt auch, wenn auch nicht konstant, ein mehr oder weniger hoher Grad der Hyperaminosurie vorzukommen.

Unsere aus klinischen Untersuchungen hervorgehende Behauptung versuchten wir nun durch experimentelle Untersuchungen zu bekräftigen. Ueber die Resultate dieser Untersuchungen möchten wir im folgenden berichten.

Während des Jahres, welches seit dem Erscheinen unserer ersten Mitteilung verlief, erfuhr die bei Diabetes mellitus vorhandene Hyperaminosurie von verschiedenen Seiten eine Bestätigung. M. Labbé und H. Bith[2]) bestätigten in ihrem Vortrag im Londoner Aerztekongress 1913 (biochem. Sektion) alle Einzelheiten unserer Angaben. Auch sie fanden,

1) Galambos und Tausz, Ueber Eiweissstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 77.

2) M. Labbé und H. Bith, L'aminoacidurie pathologique. XVII. Intern. Kongr. zu London. 1913. La presse méd. 1913. No. 69.

dass der höchste Grad (20 pCt.) der Hyperaminosurie bei den schweren mit Azidose einhergehenden Fällen des Diabetes mellitus vorkommt, während die bei Lebererkrankungen beobachtete erhöhte Aminosäureausscheidung nie diesen Grad erreicht. In ihren Schlüssen gehen sie sogar weiter, und glauben als Ursache des Coma diabeticum in erster Linie eine durch Eiweissabbauprodukte bedingte Intoxikation betrachten zu können. W. Löffler[1]) fand mit der Methode van Slyke's, P. J. Cammidge[2]) mit der Formolmethode ebenfalls eine erhöhte Ausscheidung der Aminosäuren bei schweren Fällen von Diabetes mellitus. Pribram und Löwy[3]) fanden bei derselben Erkrankung den Kolloidstickstoffgehalt des Harnes erhöht.

Ob die Ursache der Hyperaminosurie im Ausfall der innersekretorischen Pankreasfunktion liegt, versuchten wir durch folgende Versuchseinrichtung zu entscheiden: Wenn nach totaler Pankreasexstirpation beim Hund eine Hyperaminosurie auftritt, während nach der Unterbindung der Ducti pancreatici die Hyperaminosurie ausbleibt, ist es zweifellos, dass das Auftreten der Hyperaminosurie an den Ausfall der innersekretorischen Pankreasfunktion gebunden ist. Die Einwände, welche seinerseits gegen die Beweiskraft dieser Versuchseinrichtung erhoben werden könnten, widerlegte die Entwicklung der Pathologie des Diabetes mellitus.

Untersuchungen in dieser Richtung liegen bisher namentlich in bezug auf die Aminosurie nicht vor. Nur W. Frey erwähnt einen Fall, in dem der pankreasdiabetische Hund eine ausgesprochene Hyperaminosurie zeigte (diese Zeitschr. 1911. Bd. 72). Wir bemerken inzwischen, dass H. Labbé[4]) [5]) in Versuchen, welche auf einen anderen Punkt gerichtet waren, fand, dass die Exstirpation des $^6/_7$ Teiles des Pankreas eine 6—7 fache Steigerung der Aminosäurenausscheidung zur Folge hatte (1 Fall). H. Labbé fand somit in diesem einzigen Fall nach einer partiellen Pankreasexstirpation eine ausgesprochene Hyperaminosurie, was unsere Versuche verständlich macht und bestätigt.

Dass der beim Hund experimentell erzeugte Pankreasdiabetes mit dem menschlichen schweren Diabetes nicht in jedem Punkt identisch ist — es sei nur auf die Azidose hingewiesen — ist von diesem Standpunkt nebensächlich. Die erwähnte Versuchseinrichtung reicht zur Untersuchung der innersekretorischen Pankreasfunktion vollständig aus, und stellt gleichzeitig den einzig richtigen Weg vor.

---

1) W. Löffler, Beitrag zur Frage der Aminostickstoffausscheidungen beim Diabetes mellitus. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 78.

2) P. J. Cammidge, The estimation and significance of aminoacids. The Lancet. 1913.

3) Pribram und Löwy, Zur Diabetesfrage. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 77.

4) H. Labbé, Recherches sur la dépancréatisation. Revue de méd. 1912. T. 32.

5) H. Labbé und L. Violle, Compt. rend. de l'acad. des sciences. 1912. No. 1. p. 73.

Zu unseren Untersuchungen verwendeten wir Hunde, meistens Weibchen, nachdem wir bei ihnen vorher — zur leichteren Abgrenzung der 24stündigen Harnmenge — Perinäotomie ausgeführt hatten. Die Hunde wurden auf eine Standarddiät eingestellt, je nach dem Körpergewicht bekamen die Tiere 200—400 g rohes hachiertes Rindfleisch für 24 Stunden. Nachdem durch 3—8 Tage in den 24stündigen abgegrenzten Harnmengen N, H_3N und Aminosäuren bestimmt wurden, nahmen wir die Exstirpation des Pankreas bzw. die Ligatur der Ducti pancreatici vor. Die Operationen führten wir in einer Morphium-Aethernarkose aus. An den folgenden Tagen wurde dieselbe Diät (wo die bestimmte Fleischmenge nicht verzehrt wurde, nahmen wir die zurückgebliebene Menge in Rechnung) verabreicht, und an einzelnen Tagen an einer stets angegebenen anderen Diät ebenfalls die 24stündigen abgegrenzten Harnmengen auf ihren N-, H_3N- und Aminosäurengehalt untersucht, und schliesslich auch die vorhandenen Zuckermengen und Azetonkörper bestimmt.

In jenen Fällen, wo das Tier die Operation glatt überstand, nahmen wir in einzelnen Fällen systematische, in anderen zeitweise Messungen der Körpertemperatur vor, um Peritonitis oder andere mit Eiterung einhergehende Komplikationen auszuschliessen, da es bekannt ist, dass auch die mit Hyperthermie einhergehenden fieberhaften Erkrankungen zu einer Hyperaminosurie führen können. In den in unserer Versuchsreihe verwerteten Fällen trat nie eine solche Temperatursteigerung auf. Bei den Autopsien, welche wir bei unseren Tieren nach Abschluss unserer Versuche ausführten, fanden wir in keinem Falle irgendwelche Eiterung, Nekrose oder Ulkus des Magens oder des Duodenums, und selbst um die Stelle des Pankreas waren auch keine besonders bedeutende Verwachsungen vorhanden. Die Bauchwand war entlang der Nähte sub finem vitae meist eitrig infiltriert, und zwischen den Todesursachen konnte diese um die Nähte vorhandene eitrige Einschmelzung, welche zuweilen bis zum Peritoneum vordrang, eine bedeutende Rolle haben. Wenn es uns gelingen würde, die Bauchwunde vor einer äusseren Infektion für eine längere Dauer zu schützen, so wäre es auch hierdurch wahrscheinlich möglich, die Lebensdauer des pankreasdiabetischen Hundes zu verlängern. Wir bemerken, dass in unseren Fällen, wo wir die Wunde mit einem Kolloidverband schützten, die Eiterung der Nähte gewöhnlich erst in der zweiten Woche begann. Die durchschnittliche Lebensdauer des pankreasdiabetischen Hundes war etwa 2 Wochen. Wir hatten aber Hunde, welche selbst nach 3 Wochen am Leben waren. Nach der Exstirpation des Pankreas war an den Hunden eine ausgesprochene Polydipsie und Polyurie zu beobachten. Die Polyurie betrug oft das 4—5fache jener Harnmenge, welche vor der Operation entleert wurde. Die Polyphagie fehlte in unseren Fällen, was der vorhergehende, nicht unbedeutende Eingriff wohl verständlich macht. (Labbé konnte nach partieller Pankreasexstirpation keine Polidypsie feststellen.) In den letzten Tagen



trat meist Diarrhöe, manchmal Erbrechen, Appetitlosigkeit neben erhaltenem Durstgefühl auf, wozu Mattigkeit, eine bedeutende Abnahme des Körpergewichts und Somnolenz hinzukamen, und schliesslich war am letzten Tage sogar Koma mit einer tiefen, gleichmässigen Atmung zu beobachten, welch letztere an die Kussmaulsche Atmung und im ganzen an das klinische Bild des Coma diabeticum erinnerte. Während dem Coma diabeticum war keine Azidose vorhanden. Dies scheint gegen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen zu sprechen, andererseits macht es die Annahme jener französischen Autoren wahrscheinlich, die für das Coma diabeticum nicht die Azetonkörper, sondern die Aminosäuren verantwortlich machen [L. Hugounenq und A. Morel[1]), M. Labbé und H. Bith[2]), H. Labbé[3])].

Die Bestimmung der N-, H_3N- und Aminosäurenwerte geschah in der Weise, wie wir dies in unserer erwähnten Arbeit[4]) beschrieben hatten; die Zuckerbestimmung führten wir im Wege der Polarisation aus. Die Azetonkörper wurden quantitativ nicht bestimmt, da dieselben nur in eben nachweisbaren Spuren vorhanden waren.

Die Abbildungen auf den Tafeln V und VI zeigen uns ausnahmslos, dass nach der Exstirpation des Pankreas die Menge der im Harne ausgeschiedenen Aminosäuren beträchtlich zunimmt, und zwar nicht nur im relativen Werte, d. i. im $\frac{\text{Amino-N-}}{\text{Gesamt-N-}}$ Quotienten, sondern auch in den absoluten Mengen. Der Grad der Hyperaminosurie war in den verschiedenen Fällen verschieden. Selbst bei demselben Versuchstier unter den gleichen Versuchsbedingungen können auch bedeutende Schwankungen vorkommen. In einzelnen Fällen betrug der niedrigste nach der Exstirpation beobachtete Wert das 10—15fache jenes Wertes, den wir vor der Operation erhielten (Abb. 2, 3, 4); in anderen Fällen ist der Grad der Hyperaminosurie Schwankungen unterworfen, dass dadurch die Menge der ausgeschiedenen Aminosäuren zeitweise beinahe bis zum Quotienten herabsinkt, der vor der Operation erhalten wurde (Abb. 1 u. 5).

Der Grad der Hyperaminosurie war sogar in jenen Fällen, wo das am wenigsten ausgeprägt erschien, das Vielfache des vorhergehenden Wertes; in jenen Fällen aber, wo die Hyperaminosurie sehr ausgesprochen war, erreichte der Quotient sogar 50; somit mehr als die Hälfte des Gesamt-Nitrogens in Gestalt von Aminosäuren ausgeschieden wurde. Der höchste Wert (am Tage des Todes) war ein Quotient von 70, wo der vor der Operation erhaltene Wert des $\frac{\text{Amino-N-}}{\text{Gesamt-N-}}$ Quotienten ungefähr um das 50fache

1) L. Hugounenq und A. Morel, La semaine méd. 1911. p. 505.
2) M. Labbé und H. Bith, l. c.
3) H. Labbé, l. c.
4) A. Galambos und B. Tausz, l. c.



zunahm. Den Grad der Hyperaminosurie, die Grösse des Quotienten beeinflusst die Nahrungsaufnahme, die Qualität und die Menge der Nahrung nur im geringen Grade. Die Aminosurie pflegt bereits vom zweiten auf die Operation folgenden Tag sehr ausgesprochen zu sein, so dass die Kurve des Quotienten sehr steil ansteigt. Die Kurve der Hyperaminosurie zeigte bestimmte Schwankungen mit einer ab- oder zunehmenden Tendenz, deren Ursache uns nicht bekannt ist.

Die Ligatur der 2 Ausführungsgänge des Pankreas steigert weder im relativen, noch im absoluten Sinne die Ausscheidung der Aminosäuren (Abb. 4, 6 und 7). Wurden einem Tier zuerst die Ducti pancreatici unterbunden und in einer zweiten Operation das Pankreas exstirpiert, so stieg die Kurve am 3. Tag steil in die Höhe (Abb. 4). In diesem Fall fanden wir bei der Sektion keinen dritten Ausführungsgang des Pankreas.

Dass der Grund der Hyperaminosurie nicht in anderen Ursachen zu suchen ist (z. B. Operationsshock, Narkose etc.), beweist einerseits, dass die Hyperaminosurie nicht unmittelbar nach der Operation die grösste war, andererseits aber auch, dass andere grosse Bauchoperationen, wie z. B. die Ligatur der Ducti pancreatici zu keiner Hyperaminosurie führen.

Wir möchten überdies eine sehr interessante, und praktisch nicht unwichtige Sache nicht unerwähnt lassen, und zwar dass die Aminosäurenwerte in einzelnen Hundeharnen unter normalen Verhältnissen sehr hoch sind (Abb. 8 und 9). In diesen Fällen ist diese hochgradige Hyperaminosurie grossen Schwankungen unterworfen (so wurden z. B. [Abb. 8] in einem Fall in 3 aufeinander folgenden Tagen Quotientenwerte von 10 auf 30, und dann ein Abfall wieder auf 10 erhalten); andererseits müssen in solchen Fällen die nach der Pankreasexstirpation erhaltenen Werte die hohen Werte der voroperativen Periode nicht überschreiten. In einzelnen Fällen können unter normalen Verhältnissen (vor der Operation) normale und erhöhte Werte erhalten werden (Abb. 7). Diese Fälle sind somit ungeeignet die Veränderungen der Aminosäurenausscheidung nach der Pankreasexstirpation zu studieren. Nach der Pankreasexstirpation vorkommende Hyperaminosurie ist somit nur dann verwertbar, wenn, wie wir uns in einer voroperativen Beobachtungsperiode von mehreren Tagen davon überzeugten, die Ausscheidung der Aminosäuren normal war. Diese eigentümliche Stoffwechselstörung ist beim Hund nicht gerade selten. In speziell auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen fanden wir von 19 Fällen dieselbe in 4 Fällen stark, in anderen 4 Fällen weniger ausgesprochen ausgeprägt.

Im Harn des pankreaslosen Hundes bestimmten wir auch den Grad der Glykosurie. Derselbe war nach Hungern und nach Fleischaufnahme genau so viel, als dies dem D/N-Quotienten entsprach. Die Menge des Harnzuckers war somit etwa 2,8 mal so viel als der N-Gehalt des Harns. Die Steigerung der Kohlehydrate der Nahrung (Milch, Traubenzucker,



Rohrzucker) steigerte den Grad der Glykosurie ganz bedeutend, wobei wir aber die verabreichte Zuckermenge im Harn nicht quantitativ zurückbekamen. Wir möchten bei dieser Gelegenheit dahingestellt sein lassen, ob die Ursache dieser unvollständigen Kohlehydratintoleranz in der nur teilweise aufgehobenen Zuckerverbrennung liegt [Mohr[1])[2])], wofür übrigens auch der niedrige D/N-Wert (2,8), somit die Verwertung des β-Eiweisszuckers [Mandel und Lusk[3])] spricht, und vielleicht beweist dies auch das Fehlen der Azidose [Brugsch und Bamberg[4])], oder ob, wie Minkowski[5]) annimmt, ein Teil des Zuckers abgebaut wird und somit nur unvollständig resorbiert wird, aber die resorbierte Zuckermenge im Harn quantitativ erscheint. In einem Fall trat die Glykosurie nicht ein (vorhergehende Ligatur der Ducti pancreatici); es bestand aber eine alimentäre Glykosurie. Sie fehlte somit während des Hungerns und bei Fleischnahrung, trat aber bei Kohlehydratnahrung auf. Dieses eigentümliche und sehr seltene Ausbleiben der Glykosurie bei Pankreasdiabetes ist in der Literatur nicht alleinstehend, Hédon[6]), Lüthje[7]), Mohr[8]), Mohr und Hesse[9]) usw. erwähnen solche Fälle. In diesen Fällen besteht gewöhnlich eine Hyperglykämie; auf diesen Punkt hin wurde unser Fall leider nicht untersucht.

Eine Azidose bestand in keinem unserer Fälle. In einzelnen Fällen war zwar eine sehr schwache Azetonreaktion nachweisbar, aber in diesen Fällen war diese auch vor der Operation zu finden. Azetessigsäure oder ausgesprochene Azetonreaktion fanden wir nie. Bei Pankreasdiabetes pflegt eine Azidose nicht vorzukommen, was nach Brugsch und Bamberg[10]) und auch nach den meisten Autoren den wichtigsten Unterschied zwischen dem Diabetes mellitus und dem Pankreasdiabetes vorstellt. Einem Pankreasdiabetes, der mit einer Azidose einhergeht, begegnet man nur in äusserst seltenen Fällen [Minkowski[11]), Allard[12])].

1) L. Mohr, Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 1907. Bd. 4. S. 931.

2) Mohr und Hesse, Ueber Glykosurie und Glykämie des pankreaslosen Hundes. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. Bd. 6.

3) Mandel und Lusk, Stoffwechselbeobachtungen an Diabetes mellitus etc. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 81. S. 904.

4) Brugsch und Bamberg, Zentralbl. f. d. gesamte Physiol. 1908. Nr. 1.

5) O. Minkowski, Zur Kenntnis der Funktion des Pankreas beim Zuckerverbrauch. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 58.

6) Hédon, Arch. physiol. 1892. p. 245.

7) Lüthje, Ist die Zerstörung des Zuckers nach der Pankreasexstirpation vollständig aufgehoben? Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 36.

8) Mohr, l. c.

9) Mohr und Hesse, l. c.

10) Brugsch und Bamberg, l. c.

11) O. Minkowski, l. c.

12) E. Allard, Die Azidose beim Pankreasdiabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 58.



Der H_3N-Wert (abs. und rel.) zeigte nach der Pankreasexstirpation in jedem Falle — ohne Ausnahme — eine bedeutende Vermehrung. Diese Erhöhung des H_3N-Wertes konnte nicht durch die Azetonkörper verursacht werden, viel eher konnte dieser H_3N-Wert durch die Aminosäuren gebunden sein.

Somit können wir die Resultate unserer Untersuchungen in Folgendem zusammenfassen:

Die Verarbeitung des Eiweisses zu normalen Endprodukten sichert die innere Sekretion des Pankreas. Die Insuffizienz dieser inneren Sekretion erzeugt eine Hyperaminosurie. Die Pankreashyperaminosurie und die Pankreasglykosurie sind analoge Erscheinungen. Lebererkrankungen und infektiöse Erkrankungen können von einer Aminosurie ebenso begleitet sein, wie von einer alimentären Hyperglykämie oder alimentären Glykosurie. Es ist wahrscheinlich, dass beiden Stoffwechselstörungen in diesen Fällen eine gemeinsame Ursache zugrunde liegt, und es ist möglich, dass diese Ursache in einer herabgesetzten inneren Sekretion des Pankreas oder in einer durch eine Krankheit herabgesetzten Wirkung des inneren Sekrets des Pankreas zu suchen ist.

Erklärung der Abbildungen auf den Tafeln V und VI.

Abb. 1. Hund von 13,5 kg. Nach der Pankreasexstirpation ist die Schwankung der Hyperaminosurie sehr bedeutend. Die Kurve des $\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{Gesamt-N}}$ geht mit der des $\frac{\text{Amino-N}}{\text{Gesamt-N}}$ beinahe vollkommen parallel. Der Grad der Glykosurie nimmt mit dem Fortschreiten des Prozesses ab.

Abb. 2. Ungefähr 8 kg schwerer Hund. Nach der Pankreasexstirpation steigt der Wert der Aminosäuren und des Ammoniaks steil in die Höhe und bleibt auf diesem Niveau. Die Glykosurie nimmt, entsprechend der Abnahme des N-Gehaltes des Urins, (das Tier frisst nicht!) ab. Der D:N-Quotient ist um 2,8.

Abb. 3. Grosser Hund (ungefähr 16 kg). Die Pankreasexstirpation ist von einer sehr bedeutenden Hyperaminosurie gefolgt. Die Zunahme der Ammoniakwerte geht mit der Steigerung der Aminosäurenausscheidung ungefähr parallel. Die Glykosurie nimmt mit dem Fortschreiten des Krankheitszustandes ab. Der D : N-Quotient ist ungefähr 2,8. Nicht vollständige Traubenzucker-intoleranz.

Abb. 4. Grosser Hund (ungefähr 20 kg). Die Ligatur der Ducti pancreatici ist von keiner Hyperaminosurie gefolgt, wohl tritt aber eine solche nach der ausgeführten Pankreasexstirpation auf. Die Kurve des $\frac{\text{Amino-N}}{\text{Gesamt-N}}$ und die des $\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{Gesamt-N}}$ gehen ungefähr parallel. Es besteht nur eine alimentäre Glykosurie.

Abb. 5. Vor der Pankreasexstirpation untersuchten wir beim Hund die Einflüsse verschiedener Arzneimittel (Adrenalin, Atropin, Pilokarpin etc.). Die Exstirpation des Pankreas ist von einer nicht sehr bedeutenden Hyperaminosurie gefolgt, welche mit der Steigerung des Ammoniaks parallel geht. Glykosurie.



Abb. 6. In den nach der Ligatur der Ducti pancreatici folgenden Tagen trat öfters Erbrechen und Diarrhöe auf. Später befand sich der Hund ganz gut. Am 24. Tage des Versuches wurde der Hund getötet. Bei der Autopsie wurde ein in hohem Grade atrophisches Pankreas gefunden. Nach der Ligatur der Ducti keine Steigerung der Ammoniak- und Amino-N-Werte, dieselben (abs. und rel.) liegen innerhalb normaler Grenzen. Glykosurie war nicht vorhanden.

Abb. 7. Bei diesem Hund war auch unter normalen Verhältnissen (vor der Operation) die Aminosäurenausscheidung schwankend; es wurden normalen und erhöhten Werten entsprechende Aminosäuren ausgeschieden. Die Ligatur der Ducti pancreatici ändert hier gar nichts.

Abb. 8. Sehr grosser Hund. Aminosäure- und Ammoniakausscheidung ist auch unter normalen Verhältnissen auch in der voroperativen Beobachtungsperiode zwischen sehr breiten Grenzen schwankend. Die nach der Pankreasexstirpation erhaltenen Werte können wir somit nicht verwerten. D : N-Quotient 2,8.

Abb. 9. Kleiner Hund (etwa 6 kg). Typisches Beispiel der unter normalen Verhältnissen vorkommenden sehr hochgradigen absoluten und relativen Hyperaminosurie. Der nach der Pankreasexstirpation beobachteten, ebenfalls hochgradigen Hyperaminosurie können wir somit keine Bedeutung zumessen. Auch der Wert der ausgeschiedenen Ammoniakmengen ist bereits vor der Operation hoch. $\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{Gesamt-N}}$-Quotient beträgt vor der Operation 10, nach der Operation 20. Schwere Glykosurie nach der Pankreasexstirpation.



XXVIII.

Aus dem städtischen Obuchow-Männerhospital in St. Petersburg
(Chefarzt: A. A. Netschajew).

Ueber die Ausscheidung anisotropen Fettes mit dem Harn im Zusammenhang mit dessen Ablagerung in den Organen.

Von

Dr. **A. Lawrynowicz.**

(Mit 2 Textfiguren.)

Seit langer Zeit lenkten die Ablagerungen von fettähnlichen Stoffen in Geweben die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich. Diese Stoffe unterschieden sich von den übrigen Fetten und lipoiden Stoffen durch anisotrope Eigenschaften und hatten, bei polarisiertem Licht betrachtet, das Aussehen von glänzenden Tropfen, die von einem schwarzen Kreuz durchschnitten werden. Kaiserling und Orgler (11), die als erste eine ausführliche Beschreibung dieser doppelbrechenden, fettähnlichen Stoffe gaben, und die sie in der pathologisch veränderten Aorta und in den Nieren fanden, hielten sie für ein Produkt einer besonderen Myelindegeneration und sprachen sich nicht deutlicher in bezug auf ihre chemische Natur aus. Diese Autoren haben auch zum erstenmal doppelbrechende, fettähnliche Stoffe in Harnniederschlägen entdeckt, die sie der Harnblase entnommen hatten.

Andere Autoren [Löhlein (14), Störck (20), Schultze (19)] haben diese Stoffe, und zwar hauptsächlich die der Nieren, gleichfalls beschrieben, doch haben sie nichts Neues in bezug auf ihre chemische Natur gebracht. Löhlein, der die Ablagerungen der doppelbrechenden, fettähnlichen Stoffe in den Nieren untersucht hat, weist darauf hin, dass sie am häufigsten im Epithel der gewundenen Kanäle und auch in den Zellen des Zwischengewebes auftreten, das zuweilen Wucherungen bildet und das Lumen der Kanäle zusammendrückt[1]. Nach den chemischen Untersuchungen von Panzer (16), der Nieren mit Massenablagerungen

1) Die in dem letzten Heft von Zieglers Beiträgen (Bd. 58, H. 1) erschienene Arbeit von Dr. Masayo Segawa „Ueber die Fettarten der Niere", bestätigt die Tatsache der Ablagerung doppelbrechender Cholesterinester im Nierenepithelium, hauptsächlich in den gewundenen Kanälchen und seltener in den Epithelien der Malpighischen Knäuel. Gleiche Ablagerungen sind reichlich bei chronischen Nierenentzündungen vorhanden, insbesondere bei der grossen weissen Niere.



von doppelbrechenden Tropfen untersucht, diese Tropfen in reiner Form abgesondert und bewiesen hatte, dass sie ihren chemischen Eigenschaften nach als Verbindungen von Cholesterin mit Fettsäuren (Cholesterinester) anerkannt werden müssen, wurde die chemische Natur dieser Stoffe etwas klarer. Durch viel genauere Untersuchungen bestätigte Windaus die Resultate von Panzer (an den Nieren und an der Aorta). Endlich erhielt die Frage über die Ablagerung der doppelbrechenden Tropfen in den Organen durch die Arbeiten von Aschoff (2) und seiner Schule [Kawamura (12) u. a.] eine ganz bestimmte Beleuchtung. Nachdem bewiesen worden war, dass die doppelbrechenden Tropfen ihrer chemischen Natur nach Cholesterinester sind, wurde die Annahme unwahrscheinlich, dass sie sich an der betreffenden Stelle bildende Produkte der Degeneration der Gewebe seien, es schien im Gegenteil wahrscheinlicher, dass sie von aussen hinzugetragen und unter bestimmten Bedingungen in den Geweben abgelagert werden. Eine ganze Reihe in seinem Laboratorium ausgeführter Arbeiten gab Aschoff die Möglichkeit, die Infiltration der Organe mit doppelbrechenden Tropfen als eine besondere Art der Cholesterinesterverfettung anzusehen, die er der Verfettung durch neutrale Fette gegenüberstellt.

Ungeachtet dieser neuen Resultate in der Erforschung der chemischen Natur der doppelbrechenden Stoffe blieb der Charakter ihres Ursprunges und ihre wahre Rolle in den pathologischen Prozessen des Organismus nicht genügend geklärt, so dass bis jetzt noch viele Autoren [Duvin-Karwicka (10), Munck (15)] sie als Produkte der Degeneration betrachten und über ihre chemische Natur schweigen. Von entscheidender Bedeutung für die Klarlegung der Natur und des Ursprungs der doppelbrechenden Stoffe und auch ihrer Bedeutung in pathologischen Prozessen waren die Untersuchungen von Chalatow (3—6), dem es gelang, experimentell in den Organen Ablagerungen von einem, seinen Eigenschaften nach analogen Stoff zu erzielen und zu beweisen, dass er sich ausschliesslich auf Kosten von Cholesterinverbindungen bilden könne.

Weiterhin zeigten die Untersuchungen einer ganzen Anzahl von Autoren [Chalatow (5), Anitschkow (1), Zinserling (24), Krylow (13), Weltmann und Biach (22), Wacker und Hueck (21)], dass die Ablagerungen dieser Fette in Organen mit einer ganzen Reihe von destruktiven Prozessen verbunden seien, deren Mehrzahl den Prozessen analog ist, die mit der Cholesterinesterverfettung beim Menschen verbunden sind. Anitschkow (1), der eine genaue Beschreibung der histologischen Veränderungen der Aorta der Kaninchen, die mit anisotropen Fetten infiltriert war, geliefert hat, kam zu dem Schluss, dass dieser Prozess sowohl morphologisch, als auch pathogenetisch dem atheromatösen Prozess des Menschen gleich ist. Derselben Meinung sind auch Wacker und Hueck (21). Chalatow (5) beschrieb einen originellen Prozess der Infiltration der Leber bei Kaninchen mit anisotropem Fett, der mit der Schädigung

des Parenchyms und einem scharf ausgeprägten Wuchern des Stromas verbunden war. Diese Arbeiten weisen darauf hin, dass die Gewebe ganz anders auf die Ablagerung von anisotropem Fett, als auf die Ablagerung von neutralem Fett reagieren. Während bei Ablagerungen von neutralem, isotropem Fett in den von diesem infiltrierten Organen keine irgendwie auffallenden Veränderungen bemerkt werden, führt die Ablagerung von anisotropem Fett zur Vernichtung der parenchymatösen Elemente der Organe und zu einem darauffolgenden Wuchern des interstitiellen Gewebes, das eine zirrhotische Veränderung des Organes nach sich zieht. Aller Wahrscheinlichkeit nach — es existieren schon einige Hinweise darauf — muss man die schädliche Wirkung des anisotropen Fettes auf die Gewebe nicht seinen chemischen Eigenschaften, sondern mechanischen Ursachen zuschreiben. Wenn sich anisotropes Fett im Gewebe ablagert, so tritt es als kristallinischer Stoff, als Fremdkörper in demselben auf, und als solcher ruft es eine Reaktion des Gewebes gleich anderen Fremdkörpern hervor.

Bei Tieren werden unter experimentellen Bedingungen Ablagerungen von anisotropem Fett in der Leber, den Nebennieren, der Intima der Aorta, der Milz und dem Knochenmark beobachtet, in den Nieren aber werden diese Ablagerungen, wenn man auf Grund der Resultate der erwähnten Autoren urteilt, nicht angetroffen. Während beim Menschen Ablagerungen von anisotropem Fett hauptsächlich in der Intima der Aorta, der Rindensubstanz der Nebennieren und am allerhäufigsten in den Nieren beobachtet werden, sind in der Leber, dem Knochenmark und der Milz Ablagerungen von anisotropem Fett in bedeutender Quantität mit Sicherheit nicht festgestellt worden.

In Anbetracht der grossen pathologischen Bedeutung des anisotropen Fettes im Organismus und der grossen Mannigfaltigkeit der pathologischen Prozesse, die mit diesen Ablagerungen verbunden sind, erscheint es für den Kliniker selbstverständlich als sehr wünschenswert, das Vorhandensein von anisotropen Fetten in den Geweben vital festzustellen.

Zahlreiche, sowohl klinische als auch pathologisch-anatomische Untersuchungen zeigten, dass es nicht selten gelingt, sogar vital Hinweise auf die Neigung zu lokalen Ablagerungen von anisotropem Fett bei bestimmten Erkrankungen in den Organen zu finden. Hierher gehören z. B. die sich zuweilen in der Haut der Diabetiker bildenden symptomatischen und geschwulstartigen Xanthome, welche, wie jetzt mit Sicherheit festgestellt ist, als typische lokale Ablagerungen von anisotropem Fett erscheinen [Pinkus und Pick (18)]: Retinitis albuminurica bei Nephritikern [Chauffard (8)], Arcus senilis [Pierre Marie (17)]. In bezug auf den letzten Fall ist bekannt, dass die Trübung der Hornhaut dadurch hervorgerufen wird, dass sich an ihrer Peripherie Cholesterin, und zwar in Gestalt von anisotropem Fett ablagert, und die Neigung des Cholesterins zu Ablagerungen in Geweben weist auf die Möglichkeit hin, dass es sich



auch in anderen Organen in Form von anisotropen Fetten ablagert. Und in der Tat hält Chauffard den Arcus senilis für eins der Merkmale der Atherosklerose, welche, wie jetzt bekannt, durch Ablagerungen von anisotropem Fett in der Intima der Aorta hervorgerufen wird. Das Vorhandensein dieser lokalen Ablagerungen hat zweifellos eine diagnostische Bedeutung, und zwar im Sinne der Feststellung der Neigung zur Ablagerung von anisotropem Fett in den Geweben.

Endlich haben die Untersuchungen der letzten Zeit [Dietrich (9), Munk (15)] gezeigt, dass man bei einigen Erkrankungen der Nieren diese Stoffe vital in den Niederschlägen des Harnes konstatieren kann, wobei dieser Umstand von der Ablagerung von Cholesterinester in den Nieren zeugt und uns die Möglichkeit gibt, über den besonderen Charakter des Prozesses zu urteilen.

In seiner Arbeit spricht Munk nur von dem Vorhandensein von doppelbrechenden Tropfen im Niederschlag des Harnes, ohne auf ihre chemische Natur und pathologische Bedeutung einzugehen. Nachdem Munk auf die Unvollkommenheit der existierenden Klassifikationen der diffusen Erkrankungen der Nieren und besonders auf die Schwierigkeit einer genauen Diagnose hingewiesen hat, gibt er seine Klassifikation und neue diagnostische Merkmale an.

Alle diffusen Nierenerkrankungen teilt er in akute, entzündliche und chronisch-degenerative ein; für das hauptsächlichste diagnostische Merkmal aber hält er das Vorhandensein einer grösseren oder geringeren Quantität von doppelbrechenden Tropfen im Niederschlag des Harnes, wenn man ihn im polarisierten Licht betrachtet. Seiner Meinung nach sind, solange in der erkrankten Niere Entzündungserscheinungen vorherrschen, im Niederschlag keine doppelbrechenden Tropfen vorhanden, sobald aber die degenerativen Prozesse das Uebergewicht erlangen, d. h. mit seinen Worten gesprochen eine „lipoide Degeneration" der Nieren eintritt, erscheinen diese Tropfen im Niederschlag des Harnes. Die Endresultate, zu denen Munk gelangt, sind folgende: der doppelbrechende Stoff im Niederschlag des Harnes wird nur bei chronisch-degenerativen Prozessen in den Nieren beobachtet, d. h. bei chronischen parenchymatösen Nierenentzündungen, bei Amyloid der Niere und bisweilen bei einer arteriosklerotisch eingeschrumpften Niere. Bei akuten parenchymatösen Nierenentzündungen fehlt in der Regel der doppelbrechende Stoff. In dieser Beziehung erscheint die akute syphilitische Nephritis als eine Ausnahme, die, Munks Meinung nach, ein Typus der lipoiden Degeneration der Niere ist.

In Anbetracht des ungeheuren klinischen Interesses, welches Munks Resultate haben, stellte ich mir die Aufgabe, die Niederschläge des Harnes daraufhin zu untersuchen, ob sie fettähnliche, doppelbrechende Stoffe enthalten oder nicht, wobei ich nicht von der nebelhaften Bestimmung „lipoide Degeneration der Niere" ausging, sondern von der festbegründeten



Tatsache der Cholesterinesternatur der doppelbrechenden Fette und von den oben erwähnten experimentellen Resultaten, was mir die Möglichkeit bot, an diese Frage von einem andern Gesichtspunkt aus heranzutreten und andere Schlüsse in bezug auf das ätiologische Moment, die Diagnose, Prognose und die therapeutische Einwirkung zu ziehen.

Meine Beobachtungen stellte ich in der therapeutischen Abteilung des städtischen Obuchowschen Krankenhauses zu Petersburg an 59 Kranken nach zwei Richtungen hin an; vor allem untersuchte ich die Niederschläge im Harn systematisch darauf hin, ob in ihnen anisotropes Fett vorhanden sei, und in wie weiten Grenzen es bei verschiedenen Erkrankungen schwanke. In den Fällen, wo der Tod eintrat, untersuchte ich die Organe an Schnitten im polarisierten Licht daraufhin, ob sie Cholesterinester in Gestalt von anisotropem Fett enthalten, und in Fällen mit günstigem Ausgang nahm ich Stückchen von Organen, fixierte sie in Formalin, machte Schnitte mit einem Gefriermikrotom und stellte aus jedem Organ folgende Präparate her: 1. einen nichtgefärbten, 2. einen mit einer gesättigten Wasserlösung von Nilblausulfat gefärbten und 3. einen mit Sudan III gefärbten Schnitt. Die Präparate wurden mit Glyzerin (1 Teil Glyzerin zu 2 Teilen Wasser) vergossen und im polarisierten Licht auf das Vorhandensein von anisotropem Fett hin untersucht.

Bevor ich aber zum weiteren Bericht über meine Untersuchungen übergehe, muss ich eine allgemeine Charakteristik der physischen Eigenschaften des anisotropen Fettes und derjenigen Bilder geben, die es gelingt im Niederschlag des Harnes in den Fällen zu beobachten, wenn das Vorhandensein von anisotropem Fett in ihm festgestellt wird.

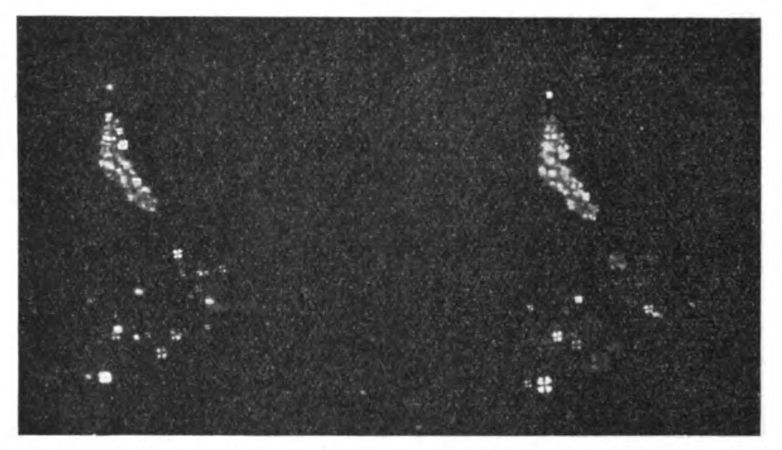
Bei Untersuchungen mit einfachem Licht erscheinen die anisotropen Fette in Gestalt von gewöhnlichen Fetttropfen, die aber einen etwas stärkeren Glanz haben, kraft der grösseren lichtbrechenden Fähigkeit des sie bildenden Stoffes. Im polarisierten Licht aber äussern sie Eigenschaften, die sie vom neutralen Fett schroff unterscheiden; so erscheinen bei einer vollständigen Durchkreuzung der Nicols die anisotropen Fette auf dem verdunkelten Gesichtsfelde in Form von glänzenden Tropfen, die in vier Segmente durch eine feine, gewöhnlich regelmässige Figur eines schwarzen Polarisationskreuzes zerschnitten sind. Bei einer Erwärmung bis 40° erleidet der Stoff der Tropfen physische Veränderungen, und indem diese ihre anisotropen Eigenschaften verlieren, verschwinden sie aus dem Gesichtsfeld; bei der Abkühlung aber erlangen sie die anisotropen Eigenschaften von neuem und erscheinen plötzlich in der früheren Gestalt. Dadurch unterscheiden sich die anisotropen Fette, die aus verschiedenen Verbindungen von Cholesterin und Fettsäuren bestehen, von den Phosphor enthaltenden autolytischen Lipoiden, die sich in den Geweben an den Stellen des Zerfalles derselben bilden. Diese autolytischen Lipoide erscheinen zuweilen auch in Form von Fetten, die über doppelbrechende Fähigkeiten verfügen; allein diese letzteren verschwinden auch



bei bedeutender Erwärmung nicht und unterscheiden sich dadurch von den doppelbrechenden Cholesterinestern.

Ihren physischen Eigenschaften nach müssen die anisotropen Fette den Verbindungen des Cholesterins in der flüssig-kristallinischen Phase zugezählt werden. Bekanntlich kann die flüssig-kristallinische Phase unter bestimmten Bedingungen in die feste Phase übergehen, d. h. in Gestalt von festen Kristallen von verschiedener Form erscheinen. Und in der Tat verwandeln sich nach der Fixierung oder beim langen Aufbewahren der Präparate, und zuweilen auch vital in alten atherosklerösen Herden, die anisotropen Fette in feste Kristalle von Cholesterinestern, die am häufigsten in Gestalt von nadelförmigen, in Bündel vereinigten Kristallen und feinen Kristallplatten auftreten. Diese festen Kristalle haben ver-

Fig. 1.



Ein und derselbe Niederschlag im Harn bei einem verschiedenen Einstellen des Fokus. (Zeiss-Apochrom. 4 mm, Proj. ocul. 4, Vergrösserung 240fach.)

schiedene Schmelzpunkte in Abhängigkeit von den Eigenschaften der Ester (56—80° C) und verwandeln sich bei der Abkühlung nach der Erwärmung aufs neue in anisotrope Fette, zuweilen aber verlieren sie die Fähigkeit, in die flüssig-kristallinische Phase überzugehen und erscheinen abermals in Gestalt von festen Kristallen.

Im Niederschlag des Harnes kann das anisotrope Fett sehr verschiedenartig angeordnet sein. Am häufigsten sind es typische Sphärokristalle, die sich getrennt anordnen, ausserhalb der Formelemente, und die grösstenteils eine bedeutendere Grösse haben, d. h. etwa die Grösse der Leukozyten im Diameter erreichen. Die feinsten Sphärokristalle sind gewöhnlich in den Zellen enthalten, wobei in solchen Fällen das Protoplasma der Zellen des Nierenepithels bei geringer Vergrösserung diffus leuchtend erscheint, bei starken Vergrösserungen aber erweist es sich mit Tropfen von anisotropem Fett vollkommen angefüllt. Endlich können

sich typische Sphärokristalle auch an der Oberfläche von Zylindern zuweilen in sehr bedeutenden Quantitäten ablagern; einige Zylinder, besonders die körnigen, die aus Zellen des mit anisotropem Fett infiltrierten Nierenepithels bestehen, erscheinen als beinahe ausschliesslich aus doppelbrechenden Tropfen bestehend. (Diese Formen sind auf meiner Mikrophotographie Nr. 1 zu sehen.) Die Quantität des anisotropen Fettes im Niederschlag kann zwischen sehr weiten Grenzen schwanken.

Wenn ich mein Krankenmaterial nach den verschiedenen Erkrankungen einteilen würde, so erhielte ich folgendes: Erkrankungen der Harnausführgänge 6 Fälle, akute parenchymatöse Nierenentzündungen 12 Fälle, chronische parenchymatöse Nierenentzündungen 21 Fälle, chronische interstitielle Nierenentzündungen 12 Fälle, Amyloid der Niere 3 Fälle, Stauungsniere 5 Fälle.

Zur Gruppe der Erkrankungen der Harnausführgänge gehören auch die Blasenentzündungen und die Entzündungen des Nierenbeckens. In diesen Fällen wurde im Niederschlag des Harnes eine grössere oder geringere Quantität von Leukozyten, von roten Blutkörperchen und von Zellen des Epithels der Harnausführgänge festgestellt, es ist jedoch kein einziges Mal gelungen anisotrope Fette zu finden.

Akute parenchymatöse Nierenentzündungen — 12 an der Zahl — wurden grösstenteils an jugendlichen Kranken von 15—30 Jahren, an Kranken von über 50 Jahren nur an einem Fall beobachtet. Als nächstes ätiologisches Moment erschien beinahe in allen Fällen die eine oder die andere infektiöse Erkrankung. Alle Kranken hatten Oedeme zum erstenmal, bei allen erwies sich eine grössere oder geringere Quantität von Eiweiss im Harn, das zwischen sehr weiten Grenzen schwankte, und es zeigten sich auch charakteristische Veränderungen im Niederschlag des Harnes. Untersuchungen der Niederschläge im polarisierten Licht zeigten, dass es nur in zwei Fällen gelang, anisotropes Fett in ihm festzustellen, wobei die Quantität des Fettes eine minimale war, und dieses erst nach langem und sorgsamem Suchen gefunden werden konnte. Einer von diesen zwei Fällen hatte den Scharlach als ätiologisches Moment, der ein halbes Jahr vorher durchgemacht worden war, und eine leichte Grippe, die dem Auftreten der Oedeme unmittelbar vorangegangen war. Obgleich hier die Oedeme das erste Mal auftraten und dem klinischen Bilde nach die Erkrankung zu den akuten Nierenentzündungen gehörte, so darf man doch annehmen, dass der durchgemachte Scharlach nicht ohne Wirkung auf die Niere geblieben war, und dass die leichte Grippe nur als nächste Veranlassung zum Auftreten einer latent verlaufenden Nephritis diente. Im zweiten Fall — einer akuten Nierenentzündung — wies erst beim Verlassen des Hospitals, 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung, als die Oedeme beinahe ganz vergangen und die Quantität des Eiweisses auf $^{1}/_{2}$ pM. gefallen war, der Niederschlag im Harn eine nicht grosse Menge von Tropfen anisotropen Fettes auf. Auf diese Weise

sehen wir aus den gegebenen 12 Fällen, dass akute Nierenentzündungen in der Regel keine anisotropen Fette im Niederschlag aufweisen.

Chronische parenchymatöse Nierenentzündungen — 21 an der Zahl — gehören in den weitaus meisten Fällen dem Alter von über 30 Jahren an. Die Dauer dieser Erkrankung schwankte bei den Kranken dieser Gruppe in den weiten Grenzen von 4 Monaten bis zu 3 Jahren. In den meisten Fällen traten die Oedeme mehrfach auf, und im Verlauf der Krankheit konnten Perioden der Besserung und der Verschlimmerung beobachtet werden. Alle Fälle verliefen charakteristisch mit Oedemen, mit Eiweiss im Harn, das zuweilen längere Zeit hindurch in einer sehr grossen Quantität (bis 2 pCt.), mit den gewohnten Bildern des Niederschlags im Harn, auftrat. Die Untersuchung des Niederschlags im polarisierten Licht zeigte das Vorhandensein von anisotropem Fett in allen Fällen, mit Ausnahme von zweien. Die Quantität des anisotropen Fettes war in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine sehr bedeutende, wobei man durch das Mikroskop alle die Gebilde sehen konnte, von denen ich oben gesprochen habe: zerstreut angeordnete Sphärokristalle, Zellen mit diffus glänzendem Protoplasma und Zylinder, die in grösserem oder geringerem Grade von Tropfen anisotropen Fettes bedeckt waren.

Aus dieser Gruppe möchte ich einige Fälle hervorheben. Einer der von mir beobachteten Kranken, der im Niederschlag des Harnes eine bedeutende Quantität von anisotropem Fett hatte, wies gleichzeitig ein Schwächerwerden des Sehvermögens und Retinitis albuminurica auf.

Eine besonders grosse Quantität von anisotropem Fett im Niederschlag des Harnes hatte ich Gelegenheit bei denjenigen Kranken festzustellen, die gleichzeitig die Merkmale einer chronischen infektiösen Erkrankung — Tuberkulose, Syphilis, aufwiesen.

Chronische interstitielle Nierenentzündungen — 12 Fälle — gehören einem Alter von nicht weniger als 35 Jahren an; bei der weitaus grössten Mehrzahl wurde gleichzeitig eine deutlich ausgeprägte Arteriosklerose festgestellt und im Vorleben Alkoholismus. Klinisch verliefen diese Erkrankungen mit Oedemen, mit einer bedeutenden Quantität von Harn mit niedrigem spezifischen Gewicht, ohne Eiweiss oder mit unbedeutenden Spuren desselben. In bezug auf den Niederschlag im Harn gelang es nicht, irgendwelche besondere Veränderungen festzustellen. Anisotropes Fett wurde kein einziges Mal im Niederschlag des Harnes entdeckt.

Die drei von mir beobachteten Fälle des Amyloids der Nieren haben nur einen relativen Wert, da die klinische Diagnose dieser Erkrankung nicht auf Unumstösslichkeit Anspruch erheben darf, denn als beweiskräftig wurden hier nur die Fälle angesehen, die späterhin durch die Obduktion bestätigt werden konnten. Dennoch kann ich darauf hinweisen, dass in allen drei Fällen eines klinischen Amyloids der Nieren aniso-



tropes Fett im Niederschlag des Harnes zu sehen war: in zwei Fällen in nicht bedeutender und in einem in sehr bedeutender Quantität.

Endlich die letzte Gruppe: die Stauungsniere in 5 Fällen. In 4 Fällen war eine Myokarditis die nächste Ursache und in einem Fall eine atrophische Zirrhose der Leber mit grossem Aszites und mit einer Schwellung der unteren Extremitäten. Dieser letzte Fall ergab während der Periode der stärksten Störung der Blutzirkulation bei der Untersuchung des Niederschlages im Harn eine unbedeutende Quantität von anisotropem Fett. Nach einer Punktion des Abdomens und einer zeitweiligen Beseitigung der Stauung verschwand das anisotrope Fett aus dem Niederschlag und zeigte

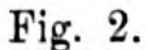
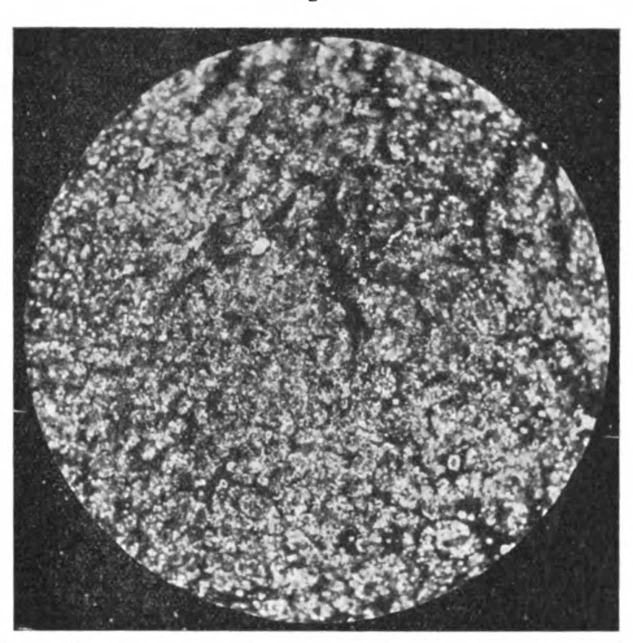


Fig. 2.



Ein Schnitt der Rindensubstanz der Nebennieren bei Betrachtung in polarisiertem Licht. (Zeiss-Apochrom. 16 mm, Kompens.-Ocul. 4.)

sich nicht wieder. Auf diese Weise fehlt bei einer Stauungsniere der Regel nach anisotropes Fett im Niederschlag des Harnes.

Damit sind meine Beobachtungen im Krankenhaus erschöpft.

Aus der Zahl der Kranken, bei deren Lebzeiten es mir gelang, im Niederschlag des Harnes anisotropes Fett festzustellen, starben 6 Personen im Hospital. Ihre Organe untersuchte ich auf das Vorhandensein von anisotropem Fett in ihnen. Ausser diesen 6 Fällen habe ich in derselben Richtung noch 3 Sektionsfälle mit der klinischen Diagnose: Nephritis parench. chron. untersucht. In allen 9 Fällen gelang es, in den Nieren das Vorhandensein von doppelbrechenden Stoffen nachzuweisen. Ihre Quantität schwankte in weiten Grenzen. Sie verteilten sich hauptsächlich im Epithel der gewundenen Kanäle, seltener und in



geringerer Quantität in den Zellen des Zwischengewebes. An einigen Präparaten gelang es festzustellen, dass die Zelle des Nierenepithels, die in ihrem Protoplasma Tropfen von anisotropem Fett enthielt, indem sie dem Zerfall anheimfiel, in das Lumen des Harnkanals gelangte, wobei es sich erwies, dass die Sphärokristalle sich im Lumen des Kanals festsetzen.

Bei der gleichzeitigen Untersuchung der anderen Organe auf das Vorhandensein von anisotropem Fett in ihnen gelang es mir, beständig lokale Ablagerungen von anisotropem Fett in der Rindensubstanz der Nebennieren in ziemlich bedeutender Quantität in der atheromatös-degenerierten Intima der Aorta, seltener in der Milz, im Knochenmark und in der Leber, in den letzten Fällen übrigens in geringer Quantität, festzustellen. Eine Ausnahmeerscheinung in dieser Beziehung bildet ein von mir beobachteter Fall, in welchem die rechte Nebenniere stark vergrössert erschien, und es sich beim Betrachten der Schnitte im polarisierten Licht erwies, dass das ganze Gesichtsfeld von Zellen der Rindensubstanz eingenommen war, die mit einer ungeheuren Menge von anisotropem Fett angefüllt waren (Mikrophotographie Nr. 2).

Der Umfang, den die Ablagerung von anisotropem Fett in diesem Fall erreichte, übertrifft augenscheinlich sogar denjenigen, welchen die Forscher experimentell in den Organen der Tiere erhielten, wenn sie diese mit einer cholesterinreichen Nahrung fütterten.

Diese wenig zahlreichen Beobachtungen zeigen, dass es sich im gegebenen Fall um einen den ganzen Organismus betreffenden Prozess handelt, und dass die anisotrope Verfettung der Niere mit Ablagerungen von anisotropem Fett in ihren spezifischen funktionellen Elementen, als eine Aeusserung der Ablagerung von Cholesterinverbindungen in den parenchymatösen Organen betrachtet werden muss, wenn die Cholesterinverbindungen die Gestalt von anisotropen Fetten annehmen.

Solche Ablagerungen der anisotropen Fette in spezifischen funktionellen Zellen der Organe hat Chalatow (5) den Myelinosen zugezählt, d. h. der anisotropen Verfettung der parenchymatösen Organe im Gegensatz zur anisotropen Verfettung der Elemente, die aus dem Mesenchym entstehen, und die sich am Aufbau des xanthomatösen Prozesses (Atheromatose, Xanthome, anisotrope Verfettung der Milz und des Knochenmarks) beteiligen. Während die interstitiellen phagozytierenden Elemente, die Cholesterinverbindungen aktiv ergreifen, sehr schnell lokale Ablagerungen von anisotropem Fett bilden können, ohne bemerkbare, vorhergehende Phase der Infiltration mit isotropem, neutralem Fett, ist für das Auftreten von Ablagerungen von anisotropem Fett in den Zellen der parenchymatösen Organe eine vorhergehende Infiltration mit isotropem Fett mit einer allmählichen Sättigung dieser Tropfen mit Cholesterinverbindungen notwendig.

Und tatsächlich sind bei chronischen parenchymatösen Nierenentzündungen diese Bedingungen gegeben. Hier haben wir eine ständige



Infiltration der Zellen des Epithels mit isotropem Fett, das sich, bei chronischen Nierenentzündungen, mit im Blut in stark vergrösserter Quantität befindlichem Cholesterin sättigt, was zahlreiche klinische Beobachtungen [Chauffard (7)] zeigen, im Lauf der Zeit aber wiederum eine anisotrope Verwandlung erleidet. Weiterhin gelangen Tropfen des anisotropen Fettes zusammen mit den zerfallenden Zellen des Epithels in das Lumen der Harngänge und werden mit dem Harn vom Körper ausgeschieden. Dieser Prozess braucht Zeit, denn dazu ist eine Fettinfiltration der Nieren und eine Steigerung des Cholesterinquantums im Blut erforderlich. Deswegen können wir auch bei akuten Nierenentzündungen, wobei die Cholesterinmenge im Blut nicht vergrössert ist, kein anisotropes Fett im Niederschlag des Harnes beobachten. Diese Erwägungen machen die Annahme sehr wahrscheinlich, dass hier die Sache genau in dieser Weise verläuft. Wenn wir berücksichtigen, dass in einigen Fällen, wie ich schon erwähnt habe, lokale Ablagerungen von anisotropem Fett auch in anderen Organen beobachtet werden, und dass auf diese Weise von mir gegebene Bild einer Myelinose der Niere als eine der Aeusserungen der allgemeinen Neigung des Organismus zu einer Cholesterinesterverfettung erscheint, so gewinnt meine Erklärung noch an Wahrscheinlichkeit.

Wenn ich nun die von mir vorgeschlagene Erklärung dieses Prozesses berücksichtige, eine Erklärung, die im Lichte der letzten Forschungsresultate höchst wahrscheinlich erscheint, kann ich einige Mutmassungen hinsichtlich des pathogenetischen Wesens dieses Prozesses, und auch in bezug auf die Diagnose, Prognose und die Behandlung bei Nierenerkrankungen äussern, bei denen anisotropes Fett im Niederschlag des Harnes festgestellt wird.

1. Die Myelinose der Niere betrachte ich als eine der Aeusserungen der allgemeinen Neigung des Organismus zu Cholesterinesterverfettungen, die als Folge einer Störung des Cholesterinumsatzes im Organismus erscheinen.

2. In diagnostischer Beziehung weist das Vorhandensein von anisotropem Fett, wie aus dem Vorhergehenden zu ersehen ist, auf eine langandauernde Erkrankung des Nierenparenchyms hin. In Fällen von zweifelhafter Diagnose weist das Vorhandensein von anisotropem Fett im Niederschlag wahrscheinlich auf eine chronische, parenchymatöse Nierenentzündung hin. Bei einem Amyloid der Niere kann anisotropes Fett im Niederschlag des Harnes beobachtet werden.

3. Wenn man die oben angeführten Beobachtungen im Auge behält, dass bei Experimenten Ablagerungen von anisotropem Fett in den Geweben zur Vernichtung des Parenchyms und zur Wucherung des Bindegewebes führt, so kann man die Ablagerung von anisotropem Fett in der Niere als eine Komplikation der gegebenen Erkrankung, am häufigsten einer Nierenentzündung, betrachten. Die Zelle wird nur mit Mühe mit



dem sich in ihr ablagernden anisotropen Fett fertig und zerfällt gewöhnlich, indem sie dieses befreit. Unter diesen Umständen verschlechtert sich die Prognose zweifellos.

4. Im Hinblick darauf, dass der infiltrative Ursprung der Ablagerungen des anisotropen Fettes im Organismus mit Sicherheit festgestellt ist, und in Anbetracht dessen, dass als Quelle des Cholesterins im Organismus hauptsächlich die Nahrung erscheint, können wir durch entsprechende diätetische Massnahmen das Eindringen des Cholesterins in den Organismus beschränken. Auf dieselbe Weise können wir auch die Vergrösserung des Cholesteringehalts im Blut begrenzen, der bei chronischen Nierenentzündungen der Regel nach gesteigert ist. Aus der Nahrung müssen in diesem Falle Eier, richtiger das Eigelb, Hirn, Sahne und überhaupt Fette vollkommen ausgeschlossen werden.

Literatur.

1) Anitschkow, N. N., Ueber die Veränderungen der Kaninchen-Aorta bei experimenteller Cholesteatose. Zieglers Beiträge. Bd. 56. — 2) Aschoff, Die Morphologie der lipoiden Substanzen. Ebenda. 1910. Bd. 47. — 3) Chalatow, S. S., Ueber flüssige Kristalle im tierischen Organismus. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1913. Bd. 13. H. 2. — 4) Derselbe, Virchows Archiv. Bd. 207. H. 3. — 5) Derselbe, Zieglers Beiträge. 1913. Bd. 57. H. 1. — 6) Derselbe, Ueber die Bedingungen, unter welchen sich im Organismus anisotrope Fette ablagern, und über deren Eigenschaften. Verhandl. d. Gesellschaft Russischer Aerzte. St. Petersburg 1912—1913. — 7) Chauffard, Laroche et Grigant, Evolution de la cholestérinémie au cours des cardiopathies chroniques et des néphrites chroniques. Semaine méd. 1911. No. 5. — 8) Chauffard, Pathogénie des retinites albuminuriques. Ibidem. 1911. — 9) Dietrich, Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. Pathol. Gesellschaft. X. Tagung. S. 170. — 10) Dunin-Karwicka, M., Zieglers Beiträge. 1911. Bd. 50. — 11) Kaiserling und Orgler, Virchows Archiv. 1902. Bd. 167. — 12) Kawamura, Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — 13) Krylow, D. D., Die Nebennieren als Träger doppelbrechender lipoider Stoffe unter normalen und unter einigen pathologischen Bedingungen. Verhandl. d. Gesellschaft Russischer Aerzte. St. Petersburg 1912—1913. — 14) Löhlein, Virchows Archiv. 1905. Bd. 180. — 15) Munk, F., Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 78. H. 1 u. 2. — 16) Panzer, Th., Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1906. — 17) Pierre Marie et Laroche, Semaine méd. 1911. — 18) Pinkus und Pick, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 33. — 19) Schultze, W., Ueber doppelbrechende Substanzen in der Lunge des Erwachsenen. Verhandl. d. Deutschen Path. Gesellschaft. XII. Tagung. 1908. — 20) Störck, Ueber Protagon und die grosse weisse Niere. Sitzungsber. d. Kais. Akademie d. Wissenschaften. Wien 1905. Bd. 115. Abt. III. — 21) Wacker und Hueck, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 38. — 22) Weltmann und Biach, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913. Bd. 14. — 23) Windaus, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 65. — 24) Zinserling, W. D., Zentralbl. f. path. Anat. 1913. Nr. 14.



XXIX.

Der Blut- und Pulsdruck bei Arteriosklerose und Nephritis.

Von

Primararzt Privatdozent Dr. **W. Janowski** (Warschau).

Auf Grund meiner früheren Untersuchungen (28) betrachte ich als Norm für den systolischen Blutdruck (den ich zur Abkürzung mit Mx bezeichnen werde) 80—120 mm Hg und als normalen Wert für den Zuwachs des Blutdrucks während der Systole, d. h. für den Druck des Pulses selbst [für welchen ich die Abkürzung PP[1]) gebrauchen werde], 22—40 mm Hg[2]).

Mein Untersuchungsmaterial besteht aus 350 Kranken. Diese habe ich in 3 Gruppen eingeteilt. Zu der ersten gehören 200 Fälle von Arteriosklerose, bei welchen die Harnuntersuchung ein Nierenleiden ausschloss. In der zweiten Gruppe sind 50 Fälle von Arteriosklerose mit gleichzeitiger sekundärer oder primärer Nephritis untergebracht. In der dritten schliesslich sind 100 Fälle von Nephritis verschiedener Art zusammengestellt, welche nicht mit Arteriosklerose kompliziert waren.

Bei Arteriosklerose wurden folgende Werte ermittelt:

Werte für Mx	Zahl d. Fälle
von 85 mm Hg bis 100 mm Hg	18
über 100 „ „ „ 120 „ „	37
„ 120 „ „ „ 140 „ „	38
„ 140 „ „ „ 160 „ „	50
„ 160 „ „ „ 180 „ „	39
„ 180 „ „ „ 200 „ „	12
220 „ „	3
230 „ „	1
240 „ „	2
	200

Werte für PP[3])	Zahl d. Fälle
von 31 mm Hg bis 40 mm Hg	22
über 41 „ „ „ 50 „ „	28
„ 51 „ „ „ 60 „ „	38
„ 61 „ „ „ 70 „ „	21
„ 71 „ „ „ 80 „ „	16
„ 81 „ „ „ 90 „ „	14
100 „ „	11
110 „ „	8
115 „ „	2
118 „ „	2
135 „ „	1
	163

1) Die deutschen Autoren gebrauchen die Abkürzung PD (Pulsdruck). Bis jetzt habe auch ich diese Bezeichnung gebraucht, habe sie aber in PP abgeändert, welche der lateinischen Nomenklatur „pressio pulsus“ entspricht und ohne Aenderung in der englischen, französischen und italienischen Literatur verwendet werden kann.

2) Alle Daten werden bei mir seit 1907 mittels auskultatorischer Methode erhalten.

3) In einem Teile der Fälle (alte Beobachtungen) wurde die Bestimmung von PP unterlassen.

A. Aus obigen Zahlen ist zu ersehen, dass in 72 pCt. aller Fälle der Blutdruck gesteigert war. Bei 88 Kranken war diese Steigerung mässigen Grades von 120 bis 160 mm Hg; bei 51 war sie beträchtlich bis 180 und 200 mm und in 6 Fällen war der Druck sogar 200, 230 und 240 mm Hg[1]). Ich muss also in Uebereinstimmung mit einer grossen Reihe von Autoren (Potain, von Basch, Hensen, Bittorf, Schuele, von Schrötter, Sasaparel, Cyplajew, Dunin, Janowski, Martinet, Blum, Schöntaler, Münzer u. a.) den gesteigerten Blutdruck als ein Symptom betrachten, welches tatsächlich für die Arteriosklerose charakteristisch ist, und ich werde weiter unten auseinandersetzen, wie die Ausnahmen von dieser Regel zu erklären wären.

Das Verdienst, diese Tatsache schon in der ersten Periode der manometrischen Untersuchungen hervorgehoben zu haben, gebührt v. Basch und Potain. Die Ansichten des letzteren hat Huchard in einer ganzen Reihe von Aufsätzen und in seinem berühmten Handbuche weiter entwickelt und hat viel zur Verbreitung der Ansicht beigetragen, dass jeder Fall von Arteriosklerose mit einer Steigerung des Blutdrucks beginne. Nach Huchard ist die Reihenfolge der Erscheinungen folgende: es entsteht zunächst eine Kontraktion der kleinsten Arterien und Kapillaren, welche zu einer Steigerung des arteriellen Blutdrucks führt (Hypertension artérielle). Eine längere Dauer dieser Blutdrucksteigerung verursacht zunächst Veränderungen der peripheren Arterien (Sclérose artérielle), welchen erst Veränderungen der viszeralen Arterien folgen (Sclérose viscérale) (Bd. I, S. 70 u. 71). Diese letztere betrachtet Huchard immer als sekundär und sagt, dass man nicht imstande sei, sie zu diagnostizieren, bevor die spezifischen Zellen der entsprechenden parenchymatösen Organe mitbeteiligt seien. Erst wenn der Herzmuskel, das Nierengewebe oder die Leberzellen beteiligt sind, sind wir nach diesem Autor berechtigt, von der sog. viszeralen Sklerose zu sprechen, welche immer einer von ihm „Sclérose artérielle" genannten Periode folgt. Es lässt sich schwer entscheiden, inwiefern diese Ansicht, welche Huchard mit grossem Temperament jahrelang durchzuführen bemüht war, richtig ist. Die anatomisch-pathologischen Untersuchungen liefern in dieser Hinsicht keine entscheidenden Beweise, und wir besitzen keine klinische Methode, um den Blutdruck in den viszeralen Gefässen zu

---

1) Unter diesen hohen Werten sind die Fälle von sog. Hochdruckstauung, welche man bei Dyskompensation der Herztätigkeit beobachtet, nicht berücksichtigt. Auf der Höhe der Dyskompensation verursacht die im Organismus aufgespeicherte Kohlensäure eine Kontraktion der peripheren Gefässe, weshalb es zu einer beträchtlichen Steigerung des Blutdrucks kommt, welche erst dann zu weichen beginnt, wenn dank der Behandlung die Herztätigkeit kompensiert wird (Sahli). In 8 meiner Fälle verursachte eine solche Hochdruckstauung eine Steigerung um 25—50 mm Hg im Vergleich mit den Werten, welche nach dem Eintritt der Kompensation ermittelt wurden. In die Tabelle wurden die letzteren Zahlen aufgenommen.

bestimmen. Die Bestimmung des Blutdrucks in den Fingerarterien ergibt zwar in gewissen Fällen beginnender Sklerose eine Steigerung und in anderen nicht; aber weder das eine, noch das andere ist dafür massgebend, was in den viszeralen Gefässen zu derselben Zeit vorkommt. Eine genaue Beantwortung der Frage, wo die primäre Lokalisation des uns interessierenden Krankheitsprozesses zu suchen sei, ist zweifellos von grosser theoretischer Bedeutung. Da wir aber bis jetzt nicht über Methoden verfügen, welche eine Entscheidung dieser Frage gestatten, müssen wir uns mit Vermutungen begnügen, welche mit dem Gesamtbilde der Krankheit, wie es bei der Mehrzahl der Kranken sich äussert, übereinstimmen. Persönlich vermute ich, dass die Erkrankung in einer grossen Anzahl von Fällen gleichzeitig in sehr vielen Territorien beginnt und weder die viszeralen, noch die peripheren Gefässe freilässt. Deshalb ist eben schon in den ersten Perioden des Leidens, die mit dem Namen Präsklerose bezeichnet werden, der Blutdruck immer erhöht, sogar dann, wenn der Kranke noch an keinerlei anderen subjektiven und objektiven Symptomen leidet, welche auf ein Gefässleiden hinweisen, und dieser, wie das Huchard und Dunin sehr richtig betonen, den Arzt aus ganz anderen Gründen aufsucht. Diese wiederholt festgestellte klinische Tatsache beweist die grosse Wichtigkeit der manometrischen Blutdruckuntersuchung in der frühesten Periode der Arteriosklerose, wo wir durch Regulierung der Ernährung und Lebensweise eine weitere Entwicklung des Krankheitsprozesses beträchtlich verzögern können und vielleicht auch vollkommen aufzuhalten imstande sind. Wie hoch die Grenze für den Blutdruck liegt, innerhalb welcher man den Kranken als noch der präsklerotischen Periode angehörig betrachten kann, könnte ich weder auf Grund meiner persönlichen Erfahrung, noch nach den in der Literatur vorhandenen Angaben entscheiden. Um dieser Frage näher zu kommen, führt Martinet seit einigen Jahren gleichzeitige Untersuchungen des Blutdrucks und der Blutviskosität aus. Er betrachtet den gesteigerten Blutdruck als ein Symptom der Arteriosklerose. In den Frühperioden der Erkrankung hat er dabei erhöhte Blutviskosität beobachtet. Dies sind Präsklerotiker, welche er noch als vollständig heilbar betrachtet. In den späteren Perioden der Erkrankung wird der gesteigerte Blutdruck von einer verminderten Viskosität des Blutes begleitet. Der Zustand solcher Kranken kann nur noch verbessert werden.

Bevor diese interessanten Untersuchungen eine Bestätigung finden werden, würde ich persönlich als die prognostisch günstigsten — mit Rücksicht auf die Komplikationen seitens des Herzens — jene Fälle betrachten, in welchen Mx zwischen 130 und 150, sogar bis 160 mm Hg schwankt. Zu dieser Anschauung berechtigt mich der Umstand, dass unter 60 Sklerotikern, welche eine Herzmuskeldyskompensation überstanden haben, bei 42 Mx normal war (unter 120 mm), bei 7 zwischen 120 und 140, bei weiteren 7 zwischen 160 und 180 und nur bei 4



zwischen 140 und 160 schwankte. Das Prozentverhältnis der Kranken mit normalem Blutdruck, welche ein- oder mehreremal eine Dyskompensation der Herztätigkeit durchgemacht haben, zur Gesamtzahl der Kranken dieser Gruppe war 42 : 55 = 76 pCt., d. h. mehr als $^{3}/_{4}$, während dieses Verhältnis bei Kranken mit Mx von 120 bis 140, 7 : 38, d. h. weniger als $^{1}/_{5}$ betragen hat. Für Kranke mit Mx von 160 bis 180, 7 : 39, d. h. weniger als $^{1}/_{5}$ und bei Kranken mit Mx von 140 bis 160 sogar 4 : 50, d. h. weniger als $^{1}/_{12}$.

B. Wir wollen nun die Fälle von Arteriosklerose mit normalem Blutdruck näher betrachten. Ich habe im ganzen 55[1]) solcher Fälle beobachtet. Unter diesen haben 42 ein- oder mehreremal eine Dyskompensation der Herztätigkeit überstanden; 10 litten an Myokarditis; bei 16 kamen stenokardische Anfälle vor. Da 5 von den Kranken mit Myokarditis und 11 von den an Angina pectoris leidenden in der ersten Gruppe von Kranken, welche eine Dyskompensation der Herztätigkeit überstanden haben, mitgerechnet waren, so folgt daraus, dass wir unter 55 Arteriosklerotikern bei 52 eine Ursache für die Herabsetzung des Blutdrucks im Zustande des Herzmuskels finden, dessen Ernährung so stark geschädigt war, dass er den Blutdruck nicht auf der nötigen Höhe aufrechthalten konnte (42 haben eine Dyskompensation überstanden, 5 litten an Anfällen von Angina pectoris und 5 hatten konstant Symptome von Myokarditis, allerdings ohne Dyskompensationserscheinungen). Nur für 3 Fälle unter 55 finden wir keine unmittelbare Erklärung, warum bei ihnen Mx sich in normalen Grenzen bewegte.

Potain hat als erster die Ansicht geäussert, welche dann weite Verbreitung gefunden hat, dass der Blutdruck in jenen Fällen von Arteriosklerose sich in normalen Grenzen halte, wo nur die arteriellen Stämme erkrankt wären, wo folglich der periphere Widerstand nicht gesteigert wäre. Diese Ansicht wurde seither durch zahlreiche Autoren wiederholt. Erst vor einigen Wochen wurde sie nochmals durch Münzer geäussert. Ich halte sie dennoch für unrichtig, da sie durch gewisse direkte manometrische Beobachtungen umgestossen wird. Und zwar habe ich bei Bestimmung des Blutdrucks in der Arteria brachialis und digitalis früher wiederholt eine beträchtliche Steigerung des Blutdrucks in der Fingerarterie bei geringer Steigerung oder normaler Höhe des Blutdrucks in der Armarterie beobachtet. Aehnliche Beobachtungen, welche für eine Steigerung des peripheren Widerstandes, trotz geringen Mx, in der Nähe des Herzens zeugen, habe ich auch in den Arbeiten von Siele u. a. gefunden.

Auf Grund meines Materials finde ich die Ansicht als viel mehr berechtigt, dass ein normaler Blutdruck bei Arteriosklerose in der enormen

1) Ich lasse hier viele Kranke mit normalem Blutdruck unberücksichtigt, bei welchen neben Arteriosklerose noch Lungentuberkulose, Magenkrebs und andere Erkrankungen vorhanden waren. Mich interessieren hier nur reine Fälle.



Mehrzahl von Fällen eine sekundäre Erscheinung darstellt, welche von der Beteiligung des Herzmuskels in krankhaften Prozessen abhängig ist. Dafür sprechen folgende Tatsachen:

1. In Fällen von Arteriosklerose mit normalem Mx kommt die Angina pectoris viel häufiger vor, als in Fällen, welche mit Blutdrucksteigerung verlaufen. Diese Ansicht wird sehr deutlich durch die Zahlen von Dunin bestätigt, welcher unter Kranken mit normalem Blutdruck bei 30 pCt. mehr oder weniger häufige Anfälle von Angina pectoris beobachtet hatte, während er bei Sklerotikern mit gesteigertem Blutdruck nur bei 54 unter 320, d. h. bei ungefähr 17 pCt. Anfälle von Angina gesehen hat. Zu diesem könnte ich noch aus eigener Erfahrung eine Ergänzung hinzufügen, nämlich dass häufige und hartnäckige Anfälle von Angina pectoris bei Sklerotikern mit gesteigertem Blutdruck in der Regel erst dann sich einstellen, wenn ihr Mx 180 überschritten hat.

2. Als zweiter Beweis, dass Fälle von Arteriosklerose mit normalem Blutdruck deshalb besonders schwer seien, weil bei ihnen der Herzmuskel leidet, sollen meine folgenden eigenen Zahlen dienen: unter 55 Kranken mit normalem Mx haben 42 an Störungen der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels gelitten, d. h. ungefähr 77 pCt. Und die Gesamtzahl meiner an Arteriosklerose leidenden Patienten, welche Dyskompensationserscheinungen durchgemacht hatten, war 60 unter 200 Kranken, was einem Verhältnis von 30 pCt. entspricht. Wenn wir diese 60 Kranke mit überstandener Dyskompensation in zwei Gruppen einteilen, deren eine aus 42 Personen mit normalem Blutdruck, und die andere aus 18 Kranken mit gesteigertem Blutdruck bestehen, so kommt ganz klar zum Vorschein, dass an Dyskompensation 77 pCt. der Patienten mit normalem Blutdruck und nur 13 pCt. mit gesteigertem Blutdruck gelitten hatten.

Auf Grund obiger Daten komme ich zu dem Schluss, dass

1. 25—30 pCt. aller an Arteriosklerose Leidenden einen normalen Mx aufweisen, was mit den Beobachtungen von Bittorf, Brocking, Dunin, Geisboeck, Masing, Münzer, Romberg, Sassaparel, Sawada u. a. übereinstimmt;
2. in der weit überwiegenden Mehrzahl von Fällen ein normaler Blutdruck bei Arteriosklerose durch weit fortgeschrittene Ernährungsstörungen des Herzmuskels bedingt ist;
3. in solchen Fällen zweifellos nicht bloss die grossen arteriellen Stämme, sondern auch die kleinsten peripheren und Eingeweidegefässe affiziert sind und die letzteren nur deshalb ihr Leiden durch Steigerung des Mx an der Arteria brachialis nicht verraten, weil das Herz seine Pumpwirkung schwächer ausführt.

Durch diesen Umstand kann ich den normalen Mx in 52 unter 55 Beobachtungen erklären. Ich konnte eine direkte Erklärung dieser Tatsache, wie erwähnt, nur für 3 Fälle nicht finden. Man muss aber

dessen eingedenk sein, dass jede der zahlreichen Ursachen, welche Arteriosklerose hervorrufen, im weiteren Verlaufe die sog. innersekretorischen Drüsen in den Krankheitsprozess hineinziehen kann und sogar muss. Wenn also irgendwelche ernsteren Veränderungen in den Nebennieren, der Hypophysis und den paraaortalen Drüsen zustande kommen, so genügt das vollständig, um den Blutdruck trotz der Arteriosklerose in normalen Grenzen zu halten. Diese Bemerkungen sind nicht bloss eine Hypothese, denn Pinel, Claude und Gougerot, Biedl und Falta haben Fälle beschrieben, in welchen Veränderungen in einer ganzen Reihe von Drüsen mit innerer Sekretion nachgewiesen worden sind (multiple Blutdrüsensklerose), und welche klinisch durch Hypotonie, d. h. herabgesetzten Blutdruck, charakterisiert waren. Selbstverständlich werden Veränderungen dieser Drüsen viel geringeren Grades als die durch die genannten Autoren beschriebenen genügen, um trotz diffuser Sklerose der peripheren Gefässe normalen Mx in jenen sehr spärlichen Fällen von Arteriosklerose mit normalem Mx aufrecht zu halten, in welchen keine direkten Beweise vorliegen, dass die Ernährung des Herzmuskels beeinträchtigt sei. Geringfügige Ernährungsstörungen dieser Drüsen, abhängig von Veränderungen der entsprechenden Arterien würden genügen, um dies hervorzurufen. Es ist schliesslich auch möglich, dass in diesen spärlichen Fällen Veränderungen der Gefässe, welche das vasomotorische Zentrum oder entsprechende Segmente des Rückenmarks oder verschiedene Abschnitte der sympathischen Ganglien versorgen, eine Rolle spielen.

Die Behauptung, dass ein normaler Blutdruck einer Affektion bloss der grossen arteriellen Stämme entspräche, erachte ich als einen Fehler, welcher durch die auf den optischen Eindrücken basierten Schlussfolgerungen verursacht wird. Man beobachtet nämlich oft normalen Blutdruck in Fällen mit für das blosse Auge wahrnehmbaren Veränderungen der peripheren Arterien oder in solchen, wo auskultatorische Veränderungen der Aorta festgestellt werden können. Man vergisst dabei aber, dass bei solchen Kranken die Veränderungen immer weit vorgeschritten sind. Da der krankhafte Prozess ausgebildet ist, leiden dabei zweifellos nicht bloss die Herzgefässe und vielleicht die Drüsen mit innerer Sekretion, sondern auch die Vasa vasorum, die in der Ernährung der Gefässe Veränderungen verursachen, welche schon mit den gewöhnlichen Methoden, der Perkussion, Auskultation, dem Gesichtssinn und sogar der Palpation zugänglich sind. In der Regel lässt die manometrische Untersuchung des Blutdrucks auch in solchen Fällen noch eine gewisse, zuweilen sogar eine beträchtliche Blutdrucksteigerung nachweisen.

Wenn aber der Blutdruck wirklich normal ist, namentlich, wenn er sich in den unteren Grenzen des Normalen hält, sollte man solche Fälle von Sklerose nicht als derartige betrachten, in welchen die peripheren Gefässe verschont blieben, sondern im Gegenteil als solche, in denen der krankhafte Prozess von Anfang an in den Herzgefässen resp. in den



Drüsen mit innerer Sekretion, was weniger wahrscheinlich erscheint, begonnen hat oder aber, wie gewöhnlich, in zahlreichen Herden, welche die eben erwähnten Stellen frühzeitig ergriffen haben. Deshalb eben sind solche Fälle prognostisch die ernstesten.

Es folgt daraus wiederum die grosse praktische Bedeutung einer manometrischen Blutdruckmessung in jedem Falle von Arteriosklerose. Diejenigen, welche selbst viele Hunderte von Blutdruckmessungen ausgeführt haben, werden gewiss zugeben, wie selten es sogar bei sorgfältigster Palpation des Pulses gelingt, den Blutdruck richtig zu beurteilen. Die Geübtesten machen Fehler, von 20—30 mm Hg. Und das sind eben die Zahlen, welche in Fällen mit niedrigem Blutdruck die grösste Bedeutung haben. Denn es ist für die Prognose äusserst wichtig zu wissen, ob bei einem Arteriosklerotiker der Blutdruck um 20—30 mm gesteigert ist, oder ob er sich in normalen Grenzen hält. Die Behauptung, dass die Blutdruckmessung selbst ohne Zusammenstellung der ermittelten Zahlen mit den Ergebnissen einer genauen Anamnese (unter spezieller Berücksichtigung des Alters des Kranken) und aller übrigen klinischen Untersuchungsmethoden nur am Krankenbette zu irgendwelchen weit ausgreifenden Schlüssen berechtige, wäre wenig begründet. Aber eine frühzeitige objektive Feststellung des Blutdrucks ermöglicht in jeder Periode der Arteriosklerose eine nähere Orientierung. Durch die Ermittelung eines gesteigerten Blutdrucks sind wir oft imstande, eine beginnende Arteriosklerose schon dann festzustellen, wenn noch keine anderen Symptome der Erkrankung vorhanden sind. In Fällen, wo die Messung einen Mx von 180 mm Hg und mehr ergibt, ist diese Messung die einzige Untersuchungsmethode, welche gestattet, uns zu orientieren, wie weit der Prozess vorgeschritten ist. Und schliesslich in den am meisten vorgeschrittenen Fällen von Arteriosklerose mit Beteiligung des Herzens oder anderer wichtiger Organe, ist es einzig der manometrisch festgestellte normale oder subnormale Blutdruck, welcher uns gestattet, häufig eine schlimmere Prognose zu stellen, als sie sich aus den übrigen klinischen Symptomen ergibt.

Der Blutdruckmessapparat kann am Krankenbette eines Arteriosklerotikers durch nichts ersetzt werden. Wie ich schon früher erwähnt habe, ist eine genaue Orientierung über den Blutdruck sogar bei sorgfältiger Palpation des Pulses nicht möglich. Vor allem fehlt uns überhaupt, wie Sahli richtig bemerkt, der Sinn für genaue Orientierung über den unseren Fingern entgegengesetzten Widerstand. Zweitens, wenn es uns auch gelingt, diesen Sinn auszubilden, wird er durch folgende Umstände getäuscht: je weiter die Arterie, desto eher entsteht, nach dem Paskalschen Gesetze, die Vorstellung, dass in ihr ein hoher Druck herrscht und umgekehrt. In derselben Richtung werden Täuschungen hervorgerufen durch eine mehr oder weniger oberflächliche Lage des Gefässes und durch die Dicke der Wand, unabhängig davon,

ob diese angeboren oder durch krankhafte Prozesse der Gefässwand hervorgerufen ist.

Ausser diesen vier Umständen, liegt die wichtigste Ursache für Trugschlüsse über den Blutdruck in dem wechselnden Grade der Wandspannung, welcher von der Einwirkung der vasomotorischen Nerven abhängig ist. Es ist leicht eine Uebung in der richtigen Beurteilung der Wandspannung zu gewinnen, insbesondere, wenn man die gewonnenen palpatorischen Eindrücke häufig mit sphygmographischen Kurven vergleicht. Aber diese Spannung kann nicht bloss grundverschieden sein von dem in den Gefässen herrschenden Blutdrucke, sondern ist dem letzteren häufig ganz entgegengesetzt. Als ich nach dieser Richtung systematisch Pulse von verschiedener Spannung untersuchte, konnte ich mich im Jahre 1906 davon überzeugen, dass normaler Spannung in meinem Material (20 Fälle) ein Mx von 66—190 entsprach. Bei starker Spannung war der Blutdruck in der Tat häufig hoch, aber es ist wiederholt vorgekommen, dass Mx in den unteren Grenzen des Normalen gelegen war, so dass in meinem Material (97 Fälle) einem gespannten Puls ein Mx von 87—255 mm Hg entsprochen hat. Und umgekehrt, bei geringer Spannung des Pulses kann der Blutdruck hoch sein, sogar sehr hoch, wofür meine Zahlen beweisend sind: Mx von 76—192 mm Hg für weichen und hypodikroten Puls (292 Fälle) und Mx von 90—164 mm Hg für dikroten und hyperdikroten Puls (36 Fälle). Diese Zahlen liefern einen schlagenden Beweis, dass man nach der Spannung des Pulses über den Blutdruck nicht urteilen darf. Das ist auch ganz klar; denn der Blutdruck ist das Ergebnis der Gegenwirkung zweier Faktoren, deren erster die Arbeit des Herzens, bedingt durch die Kraft seiner einzelnen Kontraktionen, die die Menge des durch die letzteren beförderten Blutes und dessen physiologische Eigenschaften und deren zweiter den Widerstand der Gefässe darstellt, welcher seinerseits von einem variablen angeborenen oder krankhaft veränderten Zustande der Gefässwand und von der verschiedenen Spannung der letzteren abhängig sind. Es folgt daraus, dass die Spannung der Gefässwand nur einen der fünf Faktoren darstellt, welche zusammen den im gegebenen Gefäss herrschenden Blutdruck bedingen. Ein Schluss nach dem ersteren über den letzteren erscheint also, wie die angeführten Zahlen zur Genüge beweisen, vollständig ausgeschlossen. Ich wiederhole deshalb nochmals, dass am Krankenbette die grösste Uebung in der Pulspalpation den Manometer nicht ersetzen kann. Er kann auch durch die Orientierung über den zweiten Aortenton nicht ersetzt werden. Denn nur der Grad der Verstärkung des zweiten Aortentones ist gewissermassen ein Massstab für den im Gefässsystem herrschenden Druck. Neulich hat Wiesel (75) in systematischen Untersuchungen diese Tatsache präziser bewiesen, obwohl sie in der Klinik empirisch schon längst bekannt war. Im Gegenteil, die Konsonanz und der metallische Klang des zweiten Aortentones sind nur von einer diffusen



Sklerose der Aorta [Bittorf (7)], resp. mit Uebergang auf die Klappen abhängig und sind keineswegs ein Mass für die Druckhöhe im arteriellen System. Die Richtigkeit dieser Behauptung kann am besten durch die Beobachtung bewiesen werden, dass ein solcher zweiter Ton zeitweise bei anämischen, chlorotischen, momentan nervös überreizten oder bei Kranken mit zahlreichen und schweren stenokardischen Anfällen, welche einen Mx unter 120 und sogar unter 100 aufweisen, wie ich mich wiederholt überzeugen konnte, vorkommt.

Die Feststellung einer beträchtlichen Frequenz des Pulses sollte uns nie die manometrische Pulsuntersuchung als überflüssig erscheinen lassen. Denn es kommt ja sehr oft vor, dass ein Arteriosklerotiker im Stadium der Dyskompensation sehr frequenten Puls hat, und doch ergibt die manometrische Untersuchung eine beträchtliche Steigerung des Mx und liefert auf diese Weise den Beweis, dass das Herz sehr angestrengt arbeite, da es sich oft kontrahiert und dabei noch grosse Widerstände zu überwinden hat.

Das Gesagte hebt die diagnostische Bedeutung der Blutdruckuntersuchung bei Arteriosklerotikern hervor. Was den Wert, den meine für den Pulsdruck (PP) ermittelten Zahlen in dieser Hinsicht haben, anbelangt, so wird dieser aus folgender Zusammenstellung ersichtlich, welche sich auf Kranke mit Dyskompensation der Herztätigkeit bezieht. Unter 42 Kranken, welche eine Dyskompensation überstanden hatten und normalen Mx aufwiesen, schwankte PP zwischen 30 und 40 mm bei 21 Kranken aus der Gesamtzahl von 22 Personen mit solchem PP. Bei den übrigen 21 Kranken mit normalem Mx und anamnestisch festgestellter Dyskompensation der Herztätigkeit schwankte PP zwischen 41 und 66 mm Hg. Bei den übrigen 18 Personen, welche eine Dyskompensation überstanden hatten und einen Mx oberhalb der normalen Grenzen aufwiesen, schwankte PP zwischen 40 und 135 mm Hg. Es hat sich daher gezeigt, dass von 113 Kranken dieser Gruppe, deren PP untersucht wurde und die eine Dyskompensation durchgemacht hatten, nur bei 3 PP 60 mm Hg nicht überschritten hatte und bei den übrigen 15 PP höher war als 70 mm Hg (70—90).

Diese Zahlen sind zu spärlich und berechtigen daher nicht zu ganz sicheren Schlüssen, speziell da man aus den Werten für PP, wie ich das an anderer Stelle ausführlich besprochen habe, zu viel Schlüsse zu ziehen versucht hat. Auf Grund dieser Zahlen scheint mir dennoch die Behauptung berechtigt, dass die Prognose hinsichtlich der event. Chance einer Erkrankung an Herzmuskelinsuffizienz sich am günstigsten gestaltet bei geringfügiger Erhöhung von PP, welche eine ebenfalls geringfügige Steigerung des Mx begleitet. Sie wird ungünstiger bei sehr grossem PP, der immer mit sehr hohen Werten für Mx vergesellschaftet vorkommt; sie wird noch weniger günstig bei PP von 40—60 mm Hg bei normalem Mx und ist am schlimmsten in Fällen, wo für Mx und PP normale Werte ermittelt wurden.



Die Berechnung des PP hat mir wiederholt gestattet, mich zu überzeugen, wie falsch der mit dem Finger gewonnene Eindruck von der scheinbaren Tardität des Pulses bei der Arteriosklerose ist. Die Berechnung des Koeffizienten der Zelerität des Pulses (CCP) nach der von mir 1907 angegebenen Methode (32, 33) habe ich mich überzeugen können, dass er nur in Ausnahmefällen, wo gleichzeitig Symptome von Dyskompensation vorhanden sind, wirklich tardus ist, d. h. eine Zelerität aufweist, die geringer ist als die normale. Im ganzen findet man in einem Drittel der Fälle CCP normal, d. h. von 2,5 bis 3,8, und in zirka $^2/_3$ eine beträchtliche Steigerung von CCP, denn die entsprechenden Zahlen schwanken zwischen 6,4 und 9,9.

Ich mache auf diesen Umstand deshalb aufmerksam, um nochmals die in der Klinik zu wenig beachtete Tatsache in Erinnerung zu bringen, dass nämlich der Puls der Arteriosklerotiker, trotz seiner für den ungeübten Finger scheinbaren Tardität, bei genauer sphygmographischer und manometrischer Untersuchung doch in der Regel viel mehr celer ist, als ein normaler Puls. Ausserdem will ich durch das Hervorheben dieser Tatsache an die im Jahre 1907 von mir angegebene Methode einer genaueren Orientierung über die Zelerität des Pulses mittels meines Koeffizienten CCP erinnern. Diese Methode hat sich uns seit 8 Jahren im Krankenhause als sehr nützlich erwiesen.

II. Ich gehe jetzt zur Besprechung des Blutdrucks bei derjenigen Gruppe von Arteriosklerotikern über, welche gleichzeitig an Nephritis leiden. In allen diesen Fällen haben wir klinisch die Nephritis als einen sekundären Prozess, durch die Sklerose der kleinsten Nierengefässe verursacht, diagnostiziert. Dafür sprachen die Anamnese und die gewöhnlichen klinischen Symptome, die zu sehr bekannt sind, um sie hier nochmals zu wiederholen. Ich kann selbstverständlich ohne mikroskopische Untersuchung der Niere nicht behaupten, dass in jedem Falle die Nierenaffektion zweifellos sekundär war. Nach dieser Restriktion führe ich die ermittelten Zahlen als Werte für Nephritis arteriosclerotica an, weil wir die Kranken mit Recht oder Unrecht während ihres Spitalaufenthaltes als solche betrachtet hatten.

Wir verfügen im ganzen über 50 solcher Beobachtungen. In 4 Fällen haben wir gleichzeitig deutliche Symptome von Myokarditis feststellen können. In den übrigen 46 Fällen waren solche Symptome nicht vorhanden. Im Einklang damit, was wir über den Blutdruck in Fällen ernster Ernährungsstörungen des Herzmuskels geäussert haben, haben wir in den 4 Fällen der ersten Gruppe, trotz gleichzeitiger Erkrankung der Nieren und der peripheren Arterien, eine nur geringfügige Steigerung des Blutdrucks gefunden. Und zwar schwankte der Blutdruck in diesen 4 Fällen zwischen 122 und 144 mm Hg, und PP war 48—90 mm Hg. Die übrigen 46 Fälle lassen sich in folgender Tabelle unterbringen:



Werte für Mx	Zahl d. Fälle
von 145 mm bis 160 mm Hg	5
„ 160 „ „ 180 „ „	12
„ 180 „ „ 200 „ „	14
„ 200 „ „ 210 „ „	8
230 „ „	3
240 „ „	2
250 „ „	2
	46

Werte für PP	Zahl d. Fälle
von 45 mm bis 50 mm Hg	2
„ 50 „ „ 60 „ „	5
„ 60 „ „ 70 „ „	3
„ 70 „ „ 80 „ „	8
90 „ „	3
100 „ „	8
105 „ „	2
110 „ „	3
118 „ „	2
120 „ „	2
135 „ „	1
150 „ „	1
	40

Obwohl dieses Material zu spärlich ist, um ganz sichere allgemeingiltige Schlüsse zu gestatten, so zeigt es doch recht deutlich, dass bei den Kranken dieser Gruppe Mx viel mehr gesteigert ist, als in Fällen von Arteriosklerose, welche nicht mit Nephritis kompliziert waren. In der letzten Kategorie haben wir unter 200 Kranken nur 16 mal einen Blutdruck über 180 mm Hg, d. h. in 8 pCt., beobachtet; während wir unter 50 Kranken der zweiten Gruppe 29 Fälle fanden, in welchen Mx höher war als 180 mm Hg, d. h. 58 pCt. Diese Kranken weisen ausserdem viel häufiger, als die nur an Arteriosklerose Leidenden, eine sehr beträchtliche Steigerung des Pulsdrucks auf. Nämlich unter 163 Kranken mit reiner Arteriosklerose, bei denen PP berechnet war, finden wir in 54 Fällen PP von 70 bis 135 mm Hg, d. h. in 33 pCt. Dagegen finden wir in der Gruppe von Arteriosklerose mit gleichzeitiger Nephritis PP von 70 bis 135 mm Hg 30 mal, trotzdem wir nur 40 Kranke nach dieser Richtung untersucht haben, was einem Prozentsatz von 75 entspricht. Wir sind daher berechtigt zu behaupten, dass die Kranken mit Arteriosklerose und Nephritis die höchsten Werte sowohl für Mx, wie auch für PP aufweisen. Bei diesen Kranken war auch der Koeffizient der Zelerität des Pulses (CCP) der grösste. Während er bei Kranken mit unkomplizierter Arteriosklerose nie 9,9 überschritten hat, schwankten die Werte für denselben in der besprochenen Gruppe von Krankheitsfällen von 5,5 bis 11,9.

Das eben besprochene Verhalten des Mx und PP in meinen Fällen von mit Nephritis komplizierter Arteriosklerose stimmt mit den Beobachtungen anderer Autoren überein, welche in solchen Fällen ebenfalls die höchsten Werte für Mx und PP ermittelt haben. Deshalb darf man bei Arteriosklerose nie vergessen, wenn Mx höher ist als 180 mm Hg und dabei PP grösser ist als 70 mm Hg, längere Zeit hindurch den Zustand der Niere zu beobachten und eine Affektion dieses Organs erst dann auszuschliessen, wenn mehrmals wiederholte Untersuchungen das Fehlen irgendwelcher anderer Symptome einer Nierenerkrankung ergeben.



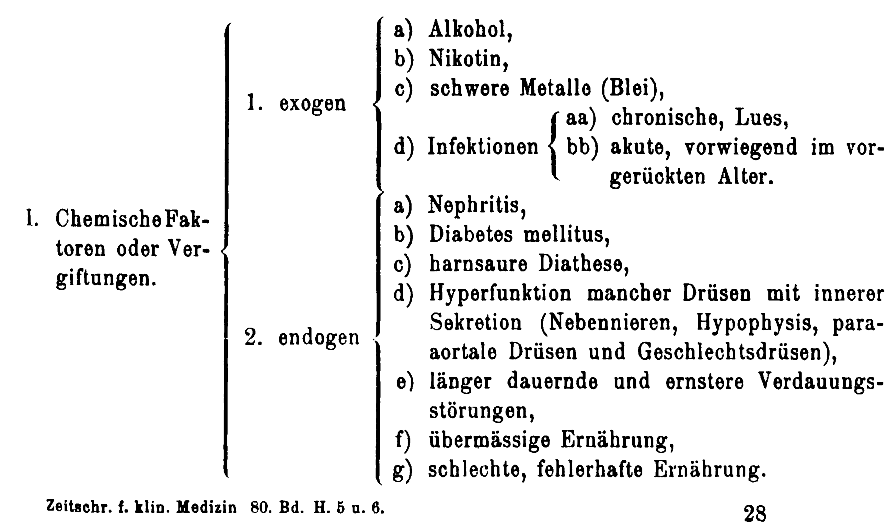
Es folgt aber daraus keineswegs der Schluss, dass hohe Werte für Mx bei Arteriosklerose immer durch gleichzeitige Erkrankung der Niere bedingt seien.

Diese Frage wurde seinerzeit durch die Rombergsche Klinik aufgerollt, als Sawada aus derselben eine Arbeit veröffentlicht hatte, welche den Nachweis erbrachte, dass ein Teil von Fällen von Arteriosklerose mit normalem Blutdruck verlaufe. Wir haben oben besprochen, wodurch diese Tatsache bedingt sei und welche prognostische und diagnostische Bedeutung ihr zukomme. Romberg hat aber damals daraus den Schluss gezogen, dass die Steigerung des Blutdrucks bei Arteriosklerose immer von einer komplizierenden Nephritis abhängig sei. Diese Ansicht wurde später von Rautenberg, Schönthaler und Schlayer verteidigt. Von anderen Autoren äussert Huchard eine abweichende Ansicht, indem er behauptet (I, S. 144), dass die abnormen Eigenschaften des Blutes zu einer Entzündung der kleinsten Arterien führen und dieser letztere Vorgang allmählich auf die Nieren übergreife und dort sklerotische Veränderungen hervorrufe. Die Wahrheit liegt, wie es gewöhnlich in der Wissenschaft vorkommt, in der Mitte. Es unterliegt keinem Zweifel, dass bei Arteriosklerotikern, wenn sie an Nephritis erkranken, Mx und PP noch um ein beträchtliches gesteigert werden, wie es aus der Durchsicht unserer Gruppe II ersichtlich ist und worauf mit Recht unter anderen Blum und Pal aufmerksam machen. Ich erachte aber die Behauptung, dass die Arteriosklerose, wenn sie nicht durch Nephritis kompliziert ist, ohne Blutdrucksteigerung verlaufe, als nicht bewiesen. Bei 72 pCt. unserer Kranken der ersten Gruppe war Mx und PP in verschiedenem Grade gesteigert, obwohl bei ihnen keine Nierenerkrankung vorlag, insofern man dies überhaupt sogar bei Anwendung aller klinischen Untersuchungsmethoden sicher behaupten darf. Und wenn wir die Kranken der Gruppe I und II zusammen betrachten, so müssen wir sagen, dass in unserem Material das Verhältnis der an Nephritis leidenden Arteriosklerotiker zur Gesamtzahl der von uns beobachteten Fälle von Arteriosklerose 50 : 250, d. h. 20 pCt., ausmachte. Ich muss folglich mit Wildt, Blum und Pal behaupten, dass im vorgerückten Alter zwei Ursachen für eine Blutdrucksteigerung im Spiele sind. Die eine ist die Arteriosklerose, welche allein einen Mx bis 180 mm Hg und sogar bis 240 mm Hg bedingen kann. Die andere ist die Nephritis, welche bekanntlich allein für sich ebenfalls den Blutdruck in der grossen Mehrzahl der Fälle steigert, wie ich das weiter unten auf mein eigenes Material gestützt, ausführlich nachweisen werde. Wirken diese beiden Ursachen zusammen, so resultiert daraus selbstverständlich eine besonders grosse Steigerung des Mx und PP, wie aus meinen Fällen der Gruppe II ersichtlich. Ich kann aber keineswegs zugeben, dass die Blutdrucksteigerung bei der Arteriosklerose ausschliesslich durch die komplizierende Nephritis verursacht wäre, da 72 pCt. der Fälle meiner Gruppe I dem

widersprechen. Die Ansicht von Romberg und seiner Schule vereinfachen die Ursachen der Blutdrucksteigerung bei Arteriosklerose, indem sie diese ausschliesslich auf chemische Faktoren, welche zweifellos für die Blutdrucksteigerung in der grossen Mehrzahl der Nephritisfälle verantwortlich sind, zurückführen. Und doch muss eine genaue Durchsicht des gesamten Materials, sowohl der experimentellen, wie der klinischen Beobachtungen, zu dem Schlusse führen, dass die Faktoren, welche zur Arteriosklerose führen, nicht nur chemischer, sondern auch mechanischer und nervöser Natur sein können.

Es wurde experimentell bewiesen, dass Arteriosklerose durch mechanische Steigerung des Blutdrucks hervorgerufen werden kann, indem man die Versuchstiere an den Hinterpfoten aufhängt (Krylow) oder die Aorta komprimiert. Durch tägliche Kompression der Aorta (3 Minuten lang) hat Harkey eine Drucksteigerung in dieser um 40 mm Hg und eine Sklerose der Aorta unterhalb der Kompressionsstelle hervorgerufen. Eine andere Reihe von Autoren hat Arteriosklerose durch Einverleibung verschiedener chemischer Verbindungen, welche eine Blutdrucksteigerung verursachen, wie Adrenalin, Bariumsalze (Orgelbrandt), Milchsäure, Parakresol, Cholesterin, Ergotin, Strophanthin, Konvallamarin usw., hervorgerufen. Hirsch und Thorspecken haben ausserdem experimentell den Einfluss nervöser Faktoren auf die Entstehung der Arteriosklerose erforscht. Sie haben gleiche Adrenalindosen normalen Kaninchen und solchen, bei denen der N. depressor durchgeschnitten wurde, eingespritzt und haben bei den letzteren viel grössere sklerotische Veränderungen gefunden als bei den ersteren.

Was den klinischen Standpunkt betrifft, möchte ich die folgende Tabelle vorschlagen, in welcher die Ursachen zusammengestellt sind, denen ein Einfluss auf die Entstehung der Arteriosklerose zugeschrieben wird.



I. Chemische Faktoren oder Vergiftungen.	1. exogen	a) Alkohol,
		b) Nikotin,
		c) schwere Metalle (Blei),
		d) Infektionen: aa) chronische, Lues, bb) akute, vorwiegend im vorgerückten Alter.
	2. endogen	a) Nephritis,
		b) Diabetes mellitus,
		c) harnsaure Diathese,
		d) Hyperfunktion mancher Drüsen mit innerer Sekretion (Nebennieren, Hypophysis, paraaortale Drüsen und Geschlechtsdrüsen),
		e) länger dauernde und ernstere Verdauungsstörungen,
		f) übermässige Ernährung,
		g) schlechte, fehlerhafte Ernährung.



II. Mechanische Faktoren.
1. Konstante Drucksteigerung bei der Fettleibigkeit,
2. Vorübergehende, aber oft sich wiederholende, bei physischer Ueberanstrengung,
3. Gesteigerte Inanspruchnahme des Herzens bei Aorteninsuffizienz,

III. Nervöse Faktoren.
1. Bei geistiger Ueberanstrengung,
2. Bei häufigen Gemütsbewegungen, insbesondere Aerger und Angstzuständen,
3. Häufige, übermässige sexuelle Reize,
4. Konstante Ueberempfindlichkeit des Nervensystems, infolge deren alle erwähnten Schädlichkeiten eine stärkere Wirkung ausüben und deshalb eine grössere Steigerung des Mx und PP verursachen.

IV. Heredität, unter welcher in diesen Fällen eine angeborene Ueberempfindlichkeit der Gefässwände selbst zu verstehen ist, dank der die erwähnten Faktoren zu früh, zu stark oder gleichzeitig zu früh und zu stark einwirken.

Wir sehen also, dass man sowohl klinisch, wie experimentell leicht den Beweis führen kann, dass die Arteriosklerose unter der Einwirkung von Schädlichkeiten mechanischer, chemischer und nervöser Natur entstehen kann. Selbstverständlich kombinieren sich in der enormen Mehrzahl der Fälle diese 3 Kategorien von Schädlichkeiten auf mannigfachste Weise, so dass es meiner Ansicht nach unmöglich erscheint, den unmittelbaren Einfluss auf die Entstehung der Arteriosklerose nur einer bestimmten Art von Schädlichkeiten, speziell gewissen chemischen Verbindungen, z. B. dem Cholesterin zuzuschreiben, wie es die Schule von Chauffard getan hat, und dem von anderer Seite schon widersprochen wurde (C. Cautieri, Weltman u. a.). Von dieser Kombination und von der Lokalisation resp. der einwirkenden Schädlichkeiten ist die Intensität der Erkrankung und ihre Ausbreitung abhängig. Eine genaue Durchsicht obiger Tabelle beweist aber nach meiner Ansicht, dass, obwohl die zur Arteriosklerose führenden Schädlichkeiten leicht in mechanische, chemische und nervöse eingeteilt werden können (wie es Gouget mit Recht getan hat), sie doch ihren schädlichen Einfluss auf das Gefässsystem immer auf ein und dieselbe Weise ausüben. Sie stellen nämlich alle an das Gefässsystem Ansprüche auf vermehrte Leistungen, d. h. sie rufen alle eine mehr oder minder grosse Steigerung des Blutdrucks (Mx) und eine Vergrösserung der Amplitude seiner Schwankungen (PP), neben einer mehr oder minder abnormen Erregung der Tätigkeit der vasomotorischen Nerven hervor. Mit anderen Worten: Eine unparteiische Würdigung der Entstehungsursachen der Arteriosklerose gestattet sie alle auf einen einzigen Faktor zurückzuführen, nämlich die Steigerung des Blutdrucks. Und diese Blutdrucksteigerung, welche die einzige und endgültige Ursache der Arteriosklerose darstellt, kann klinisch ganz leicht schon im ersten Stadium der besprochenen Erkrankung festgestellt werden. Dieser rein mechanische Faktor (Marchand, Romberg, Aschoff) führt zu einer übermässigen Dehnung der Gefässe und zu einer Abnutzung derselben als Folge ge-

steigerter Arbeitsleistung. Die Nephritis nimmt unter diesen ätiologischen Momenten eine hervorragende Stellung ein, sie ist aber nicht die einzige. Denn, wie aus meinem Material ersichtlich ist, war sie nur in 20 pCt. der von mir beobachteten Arterioskleroseфälle vorhanden.

III. Ich gehe schliesslich zur Würdigung der Blutdruckverhältnisse bei Nephritis über. Ich habe insgesamt in 150 Fällen dieser Erkrankung den Blutdruck untersucht. Da ich aber 50 Fälle von mit Arteriosklerose komplizierter Nephritis schon in der II. Gruppe besprochen habe, so bleiben mir noch 100 Fälle zur Besprechung übrig.

A. Akute Nierenentzündung. Derartige Fälle habe ich 7 beobachtet. Einer stellte eine Komplikation bei kroupöser Pneumonie dar. Mx schwankte dort zwischen 130 und 162 mm Hg und war am höchsten bei der intensivsten Entwicklung der urämischen Symptome. In den übrigen Fällen waren die entsprechenden Zahlen während der höchsten Entwicklung der Symptome: Mx 140 und PP 70, Mx 145 und PP 70, Mx 155 und PP 75, Mx 160 und PP 80, Mx 170 und PP 60, Mx 185 und PP 75. Es folgt daraus, dass in allen meinen Fällen akuter Nierenentzündung Mx und PP gesteigert waren. Dies ist eine allgemein bekannte Tatsache, die wiederholt durch verschiedene Autoren bestätigt wurde. Es wurde ebenfalls hervorgehoben, dass sowohl Mx wie auch PP bei der Zunahme der urämischen Symptome eine Steigerung erfahren (Butterman, Fellner, Geisboeck, v. Krehl, Loeb, Neu, Pinard, Queirel, Reynaud, Sarafow, Vaquez u. v. a.). Deshalb haben systematische Blutdruckmessungen bei akuter Nierenentzündung nicht bloss diagnostische, sondern auch prognostische Bedeutung; denn man kann sich über das Schicksal eines Kranken beruhigen, wenn der Blutdruck ganz zur Norm gesunken ist.

B. Was mein Material von chronischen Nierenentzündungen anbelangt, so war dieses, wie folgt:

Höhe von Mx	Zahl d. Fälle
bis 100 mm Hg	4
über 100 mm Hg „ 120 „ „	12
„ 120 „ „ „ 140 „ „	20
„ 140 „ „ „ 160 „ „	19
„ 160 „ „ „ 180 „ „	14
„ 180 „ „ „ 200 „ „	13
203 „ „	2
205 „ „	1
210 „ „	2
220 „ „	2
240 „ „	3
über 250 „ „	1
	93

Höhe von PP	Zahl d. Fälle
30 mm Hg	1[1])
über 30 mm Hg bis 40 „ „	16[2])
40 „ „	2
„ 40 „ „ „ 50 „ „	20
„ 50 „ „ „ 60 „ „	14
„ 60 „ „ „ 70 „ „	6
„ 70 „ „ „ 80 „ „	8
90 „ „	2
100 „ „	4
107 „ „	2
110 „ „	1
118 „ „	1
	77

1) 2) Diese 2 Gruppen entsprechen den ersten zwei Gruppen mit normalem Mx.



Obige Tabelle zeigt, dass in bezug auf den Blutdruck meine Kranken mit chronischer Nephritis in zwei Gruppen eingeteilt werden können. In der ersten, welche aus 16 Fällen besteht, waren Mx und PP normal; in der zweiten, zu der 84 Fälle, d. h. 84 pCt. gehören, waren Mx und PP gesteigert, wobei in 38 Fällen Mx die Höhe von 180, 200 und mehr mm Hg erreicht haben. Der Pulsdruck PP war ebenfalls abnorm gesteigert. Unter 72 nach dieser Richtung untersuchten Fällen schwankte PP in 24 Fällen von 60 bis 118. Aus diesem Grunde ist die grosse Mehrzahl von Fällen chronischer Nephritis durch ausgesprochene Vermehrung der Pulszelerität gekennzeichnet. Diese schwankte nämlich, zwischen 6—10, nach meiner Methode berechnet, und erreichte in Ausnahmefällen sogar 11,9 bis 12,6, was in diesen Fällen durch eine Zunahme der Pulsfrequenz und Abkürzung der Zeit des Anstieges der Pulswelle bedingt war.

Mein Material von Nephritisfällen habe ich, wie ersichtlich, nur in zwei Gruppen eingeteilt; eine kleine mit normalem Blutdruck und die zweite — 84 pCt. der Gesamtzahl — mit gesteigertem Blutdrucke. Eine mehr detaillierte Einteilung erachte ich aus folgenden Gründen für unmöglich. Die alte Klassifikation der klinischen Bilder entsprechend dem anatomischen Bilde der parenchymatösen, interstitiellen und gemischten Nephritis mit Ueberwiegen der einen oder anderen Komponente, kann heutzutage seit der Einführung der Methoden der funktionellen Nierenuntersuchung in der Klinik nicht als genügend erachtet werden. Durch Kombinieren der anatomischen Untersuchung mit systematischen Blutdruckuntersuchungen, Injektion von Jodkali und Milchzucker, Darreichung von Salz, Wasser usw. hat sich die Klinik weiter hinausgreifende Ziele gesteckt.

Diese Untersuchungen stellen sich zuweilen die Aufgabe, eine Orientierung zu ermöglichen, welcher Teil des Nierenparenchyms am meisten affiziert ist (Suzuki u. a.) Aber die Hauptsache ist eine Orientierung über den Grad und die Reihenfolge der Erkrankung der Nierengefässe oder des Nierenparenchyms. Es ist eine ganze Reihe neuer Kassifikationen der chronischen Nierenentzündungen erschienen (Aschoff, Frey, John, Jores, Schlayer und Takayasu, Schöntaler, Suzuki, Volhard, Wolfheim u. v. a.). Diese Klassifikationen unterscheiden sich voneinander in Einzelheiten, und unterscheiden in der chronischen Nephritis ganz allgemein

1. parenchymatöse Nephritis, die angeblich mit normalem Mx verlaufen soll;
2. die rote, zirrhotische, granulierte Niere (Jores) mit ausgesprochener Sklerose und Verkalkung der kleinen Arterien, die durch sehr hohen Mx und beträchtliche Hypertrophie des Herzens gekennzeichnet ist;
3. die sekundäre Nierenzirrhose, die durch primäres Befallensein des



interstitiellen Gewebes, niedrigen Mx und kleines Herz gekennzeichnet wird;

4. die kombinierte Form von Volhard, welche die Veränderungen der beiden letzten Gruppen vereinigt und durch starke Herzhypertrophie und hohen Mx gekennzeichnet ist;
5. schliesslich die sekundären Nierenerkrankungen auf arteriosklerotischer Basis.

Meiner Ansicht nach lässt sich nur ein kleiner Teil der klinischen Formen der Nieronentzündung in diesem Schema unterzubringen; denn es berücksichtigt sehr eingehend die anatomischen Verhältnisse, dagegen zu wenig den klinischen Verlauf der Krankheit. Früher habe ich selbst mein Krankenmaterial ungefähr nach diesem Schema klassifiziert. Bei näherer Betrachtung habe ich mich aber rasch überzeugen können, dass bloss eine Vergleichung der Ergebnisse der Blutdruckprüfung — ich lasse andere Methoden, welche sich die Funktionsprüfung der Nieren speziell als Aufgabe gestellt haben, ganz bei Seite — mit diesem Schema seine Unzuverlässigkeit für die klinische Orientierung ergibt. Ich habe nämlich Fälle beobachtet, welche nach dem bekannten Typus der parenchymatösen Nephritis verliefen, sowohl was das Gesamtbild der Symptome wie auch die Ergebnisse der Harnuntersuchung anbetrifft, die dennoch lange Zeit hindurch hohen, sogar sehr hohen Mx ergeben haben. In anderen habe ich mich für berechtigt gehalten, eine interstitielle Nephritis zu diagnostizieren, und doch war Mx normal oder nur geringfügig gesteigert. Das letztgesagte bezieht sich auf einige autoptisch festgestellte Fälle. Deshalb schliesse ich mich der Ansicht Widals an, dass es bis jetzt wenig zweckmässig erscheint, Fälle von Nierenentzündung mit verschiedenem klinischen Verlaufe in das angeführte oder ein anderes anatomisch-pathologisches Schema zu zwingen. Denn für die Klinik handelt es sich nicht so sehr um das vermutliche anatomisch-pathologische Bild, sondern um die Möglichkeit, sich in jedem gegebenen Falle und speziell in verschiedenen Stadien der Erkrankung eine klare Vorstellung über den Entstehungsmechanismus der klinischen Symptome bilden zu können. Und die Entstehung der letzteren wird nicht bloss durch die anatomischen Veränderungen der Nieren, sondern auch durch eine lange Reihe von chemischen, physikalischen und biologischen Erscheinungen bedingt.

Die Ergebnisse einer Reihe von Forschungen der französischen Schule mit Widal an der Spitze berechtigen zur Unterscheidung folgender vier klinischer Typen von Nierenkranken.

1. Kranke mit sogenannten Harnsymptomen, wo wir im Harne variable Eiweissmengen, Zylinder und rote und weisse Blutkörperchen vorfinden. Solche Kranke weisen oft jahrelang keine anderen Symptome einer Nierenerkrankung auf, und diese treten erst im terminalen Stadium der Krankheit zu Tage.



2. Kranke mit dem Symptomenkomplex einer mehr oder minder ausgesprochenen Kochsalzretention. Man stellt bei ihnen Oedeme verschiedenen Grades fest, welche bei Exazerbationen im weiteren Laufe der Erkrankung zu Flüssigkeitsansammlungen in den Körperhöhlen führen, Auftreten von Pleuritis (speziell rechts), reichliches Erbrechen und Durchfälle, hartnäckige Kopfschmerzen, Konvulsionen, Koma, Cheyne-Stokessches Atmen, Symptome von Hirnreizung, Amblyopie.
3. Bei der 3. Gruppe von Kranken treten Symptome von Stickstoffretention in den Vordergrund. Nach Widal soll der reine Typus ohne Oedeme verlaufen und wird durch hochgradigen Appetitmangel, welcher sich bis zum Widerwillen gegen Essen steigert, Hautjucken, Erbrechen, Ulzerationen im Munde, Stupor, welcher sich zu Koma steigern kann, gekennzeichnet; oft tritt eine progressive Anämie und komplizierende Perikarditis und Retinitis hinzu.
4. Schliesslich der 4. Typus von Nierenkranken ist durch hohen Blutdruck vom Beginn der Erkrankung an charakterisiert. Solche Kranke leiden an hartnäckigen Kopfschmerzen und Kopfschwindel, Ohrensausen, Sehstörungen, welche sich in Vernebelung der gesehenen Gegenstände äussern, leichten aber häufigen Muskelzuckungen, sog. Symptome des toten Fingers oder der toten Hand. Von Seiten des Harns sind anormale Symptome vorhanden, obwohl häufig Polyurie und Pollakiurie beobachtet wird. Der Puls ist gespannt und der Blutdruck sehr hoch. Das Herz ist vergrössert; häufig wird Galopprhythmus beobachtet und ein systolisches oder diastolisches Geräusch an der Aorta konstatiert. Nach einer gewissen Zeit treten bei solchen Kranken Symptome von Chlor- oder Stickstoffretention oder von Herzmuskelinsuffizienz zu Tage. Aber bevor diese Erscheinungen hinzutreten, kann die Blutdrucksteigerung selbst als Komplikationen verschiedene apoplektische Symptome, wie Hämaturie, Nasenblutungen, Retinahämorrhagien, ausnahmsweise auch meningeale oder zerebrale Blutungen und zuletzt auch akutes Lungenödem verursachen.

Die Betrachtung der Nierenkranken vom Standpunkte obiger vier klinischer Symptomenkomplexe ist insofern bequem, als der Kliniker nicht beständig das anatomisch-pathologische Bild vor den Augen zu haben braucht.

Durch genaue klinische Untersuchung der Kranken nach einem bestimmten Schema, welches alle in den erwähnten vier Symptomenkomplexen genannte Symptome gleichmässig berücksichtigt; durch periodische Untersuchungen des Chlor- und Stickstoffgehaltes des Blutes und durch Versuche mit Jodkali, Salz und Wasserdarreichung und Milchzuckerinjektionen usw. und durch Zusammenstellung der beobachteten klinischen Bilder mit den Ergebnissen einer genauen histologischen Untersuchung der Nieren von Kranken, welche in verschiedenen Stadien der Erkrankung



erlegen sind, werden wir imstande sein, nach einigen Jahren wieder eine wünschenswerte Harmonie mit der pathologischen Anatomie herzustellen. Diese Aufgabe, zu deren rascheren Lösung ein Zusammenarbeiten von mehreren einheitlich in dieser Hinsicht geleiteten Kliniken und anatomisch-pathologischen Instituten erwünscht wäre, haben einstweilen auf meiner Abteilung die Kollegen Richard Hertz und J. Goldberg nach einem durch R. Hertz ausgearbeiteten Schema in Angriff genommen. Aber auch im günstigsten Falle wird man wenigstens einige Jahre dazu nötig haben, sogar dann, wenn die einzelnen Forscher harmonisch zusammenarbeiten werden.

Wenn wir uns einstweilen nur mit der Frage der Krankenuntersuchung beschäftigen wollen, so muss nachdrücklich betont werden, dass in jedem einzelnen Falle von Nephritis die erwähnten vier klinischen Symptomenkomplexe sich miteinander vereinigen, manchmal vom Anfang an und immer oder fast immer in den terminalen Stadien. So treten bei Kranken mit Harnsymptomen Symptome, die von gesteigertem Blutdruck, Chlor- oder Stickstoffretention, oder Chlor- und Stickstoffretention zu gleicher Zeit abhängig sind, zu Tage. Bei Kranken von chlorurämischem oder azotämischem Typus treten im Laufe der Erkrankung Symptome von Blutdrucksteigerung hervor. Und umgekehrt bei Kranken des letztgenannten Typus kommt es zur Chlor- oder Stickstoffretention usw. Eine genaue Orientierung in diesem Bilde bedarf schon funktioneller Proben, wie mit Milchzucker, Jodkali und anderen und Untersuchungen des Chlor- und Stickstoffgehaltes des Blutes, welche auf meiner Abteilung durch die oben erwähnten Kollegen ausgeführt werden. In der Privatpraxis sind aber solche Untersuchungen nur in Ausnahmefällen möglich. Da aber die grosse Mehrzahl von Kranken mit chronischer Nephritis, in meinem Material 84 pCt. aller Fälle, eine Blutdrucksteigerung aufweisen und da diese Blutdrucksteigerung einerseits zu den frühesten Symptomen der Nierenentzündung gehört und andererseits in der enormen Mehrzahl von Fällen beim Auftreten von urämischen Symptomen noch grösser wird, so sollte in jedem auf Nephritis verdächtigen Falle oder bei festgestellter Erkrankung der Blutdruck systematisch gemessen werden.

Bei aufmerksamer und genauer, durch häufige Blutdruckmessungen ergänzter Beobachtung des Kranken wird ein erfahrener Kliniker immer imstande sein, sich Rechenschaft zu geben, wann die erwähnten Hilfsuntersuchungen zur Prognosestellung oder zur Abänderung des Behandlungsplanes notwendig sein werden. Die Blutdruckmessung soll aber nie unterlassen werden, denn sie ist für den Kranken nicht belästigend und erfordert nur etwa zwei Minuten Zeit. Selbstverständlich muss man bei der Beurteilung der ermittelten Zahlen die Umstände, welche eine Blutdrucksenkung bei Nephritis verursachen können, mit in Erwägung ziehen. Diese letztere kann vorübergehend sein, abhängig von der Behandlung (Pilokarpin, heftige Durchfälle, Bäderprozeduren spez. Licht-



bäder) oder von Herzstörungen, oder konstant, z. B. bei Kranken, welche gleichzeitig an Tuberkulose erkrankt sind, was ich wiederholt in Uebereinstimmung mit Buttermann und Fellner beobachtet habe. Aber nur, nachdem obige Fehlerquellen ausgeschlossen sind, ist man zur Annahme berechtigt, dass ein Nephritisfall mit niedrigem Blutdruck verlaufe. Ich habe schon erwähnt, dass aus meinem Material solche Fälle nur 16 pCt. der Gesamtzahl ausmachten. Der Genauigkeit halber soll erwähnt sein, dass eine Blutdrucksteigerung bei Nephritis bis jetzt von Blum, Buttermann, Fellner, Geisboeck, Gottlieb, Heusen, Hewlett, Huchard, Kaupe, Krehl, A. Landau und M. Temkin, Laqueur, Loeb, Münzer, Potain, Pal, Rautenberg, Romberg, Schlayer, Schöntaler und anderen beschrieben wurde.

Die Ursache der Blutdrucksteigerung bei Nephritis war seit Bright Gegenstand von Untersuchungen. Bright und nach ihm Traube, Kohn und Cohnheim, Alwens, Bittorf u. a. versuchten die Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie auf mechanische Ursachen zurückzuführen. Dieser Standpunkt kann als endgültig überwunden gelten, seitdem die durch Franz Müller und T. H. Maass auf Veranlassung von H. Senator ausgeführten Versuche bekanntgegeben wurden, aus denen folgt, dass eine Verlegung der Nierengefässe durch Paraffin keine nennenswerte Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Diese Erscheinung ist zweifellos in allen Fällen von chemischen Einwirkungen abhängig. Es lässt sich aber schwer sagen, welcher von den chemischen Faktoren allein oder in Verbindung mit anderen in jedem konkreten Falle die Steigerung des Blutdrucks bis zu der in der Klinik beobachteten Höhe verursacht. Pillet, Aubertin, Darré, Josué, Vaquez, Widal, Ménétrier, Schierer, Markuse, Ambard, Goldzieher, Schlayer, Wiesel, Senator, Biedl, Falta, Grigaut und Froisset und einige amerikanische Autoren haben auf eine Steigerung der Tätigkeit der Nebennieren im Verlaufe der Nierenentzündungen aufmerksam gemacht. Und zwar haben die einen auf die anatomische Verbindung der Nieren- und Nebennierengefässe hingewiesen, die anderen auf eine Steigerung der sekretorischen Tätigkeit der Nebenniere bei Nephritis, noch andere auf die Hypertrophie ihrer Rindensubstanz. Man hat dabei, zwar nicht immer mit sicheren Methoden, eine Vermehrung des Adrenalingehaltes des Blutes festgestellt. Noch früher haben Strauss und Senator die Vermutung geäussert, dass die Blutdrucksteigerung bei Nephritis durch eine Anhäufung von sogenanntem Reststickstoff im Organismus bedingt wäre. Die Menge dieser Verbindungen war nach Strauss' Untersuchungen in manchen Fällen von Nephritis viermal so gross wie in der Norm. In seiner letzten Arbeit hat Senator die Rolle der chemischen Faktoren noch ausführlicher besprochen. Er behauptet nämlich, dass unter dem Einflusse des im Organismus angehäuften Reststickstoffs sich wahrscheinlich die Tätigkeit aller den Blutdruck steigernden Drüsen, der Nebennieren, der Hypophyse, der paraaortalen Drüsen hebe

und vielleicht eine Hemmung der Tätigkeit der den Blutdruck herabsetzenden Drüsen (Pankreas, Thyreoidea) zustande komme. Wenn man die enormen Störungen aller chemischen Vorgänge im Organismus, welche zweifellos bei Nierenkranken vorhanden sind, in Erwägung zieht, so kann man sogar eine solche Fragestellung nicht als zu generell betrachten.

Ebenfalls schwierig fällt es, die Annahme von Schlayer sich zu eigen zu machen oder fallen zu lassen, dass nämlich alle diese Substanzen bei Nierenkranken deshalb den Blutdruck steigern, weil ihre Organe auf die Wirkung dieser Substanzen speziell empfindlich wären. Persönlich wäre ich der Ansicht, dass sie schliesslich zu solchen durch fortwährende Ueberreizung werden. Die Rolle der inneren Sekretion der Nieren und der sogenannten Nephrotoxine ist noch nicht genügend geklärt. Die Rolle der Salze und der Lipoide, speziell des Cholesterins in der Entstehung der Blutdrucksteigerung im allgemeinen und speziell bei Nephritis, ist ebenfalls noch nicht genügend geklärt. Chauffard und seine Schule (Lémoine, Grigaut, Laroche, Richet) und einige andere Autoren haben im Blute von Nierenkranken vermehrten Cholesteringehalt gefunden. Widal behauptet ebenfalls dasselbe bei allen Nierenkranken, die reinen Azotämiker und den hypertensiven Typus ausgeschlossen, beobachtet zu haben. Mausse und einige andere Autoren haben nachgewiesen, dass längere Zeit hindurch wiederholte Injektionen grösserer Cholesteringaben imstande wären, den Blutdruck um 20 mm Hg zu steigern. Es ist aber heutzutage nicht gut möglich, bestimmt zu sagen, ob und in welchem Grade das Cholesterin und andere Lipoide bei der Blutdrucksteigerung der Nephritiker beteiligt sind. Es fällt ebenfalls schwer, bestimmt zu sagen, ob die Blutdrucksteigerung bei Nephritis durch die Einwirkung einer oder mehrerer der erwähnten toxischen Substanzen bloss auf das periphere Gefässsystem oder bloss auf das vasomotorische Zentrum oder auf beide zugleich bedingt sei. Wir verfügen ebenfalls nicht über genügende Daten, um die Frage lösen zu können, ob die Blutdrucksteigerung bei Nephritis nicht einen Selbstverteidigungsvorgang des Organismus gegen Azotämie darstelle, welche Vermutung unlängst von C. und N. Fiessinger geäussert wurde, und die zuweilen bald im Beginne der Erkrankung am deutlichsten hervortrete. Eine genaue weitere Beobachtung dieser zwei Erscheinungsreihen wird in dieser Hinsicht Klärung bringen. Jedenfalls ist die zitierte Ansicht von Fiessinger ein Grund mehr, um immer systematische Blutdruckmessungen bei Nephritis vorzunehmen, da die Blutdrucksteigerung zu den konstantesten Symptomen dieser Erkrankung gehört, welche in der enormen Mehrzahl der untersuchten Fälle, in meinem Material in 84 pCt., festgestellt werden konnte.



Literatur.

1) Aschoff, L., Arteriosklerose. Beihefte z. Med. Klinik. 1914. — 2) Alwens, W., Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 98. H. 1—3. — 3) Ambard et Beaujard, Arch. gén. de méd. 1904. p. 520. — 4) Anitschkow, Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 741. — 5) v. Basch, S., Diese Zeitschr. 1880. Bd. 2. S. 79—96. — 6) Biedl, Innere Sekretion. 1913. — 7) Bittorf, A., Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81. H. 1 u. 2. S. 65—113. — 8) Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 18. — 9) Blum, Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1910. Nr. 11. S. 401. — 10) Broeking, E., Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1907. Bd. 4. H. 1. — 11) Buttermann, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1902. Bd. 74. S. 1—10. — 12) Chauffard, Laroche, Grigaut, Semaine méd. 1911. p. 577. — 13) Cyplajeff, P., Ueber den Einfluss der Digitalis auf den Blutdruck in Arterien, Kapillaren und Venen bei Herzkranken mit Kompensationsstörungen (russ.). Diss. Petersburg 1903. — 14) Dunin, Diese Zeitschr. 1904. Bd. 54. H. 5 u. 6. S. 353. — 15) Ettinger, W., Medycyna. 1907. S. 438 (poln.). — 16) Falta, W., Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Wien 1913. — 17) Fellner, Br., Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. Bd. 84. H. 5 u. 6. S. 406—448. — 18) Derselbe, Ebenda. 1906. Bd. 88. H. 1—3. S. 1—35. — 19) Fiessingor, C. und N., Semaine méd. 1913. No. 47. p. 563. — 20) Frey, Deutsches Archv f. klin. Med. Bd. 106. S. 43. — 21) Fuerbringer, Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1910. Nr. 5. — 20) Geisboeck, S., Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. Bd. 83. H. 1—4. S. 363—408. — 23) Gouget, Journ. méd. fr. 1912. p. 253. — 24) Harkey, Virchows Archiv. 1909. Bd. 196. S. 303. — 25) Hensen, H., Deutsches Archiv f. klin. Med. 1900. Bd. 67. S. 436—530. — 26) Hewlett, A. W., Med. and chirurg. Bulletin. 1912. IV. No. 12. p. 211—227. — 27) Hirsch und Thorspecken, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1913. Bd. 107. S. 411. — 28) Huchard, Maladies du coeur et de l'aorte. 1899—1905. 3 vol. Paris. — 29) Janowski, W., Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 16. — 30) Derselbe, Ebenda. 1907. Nr. 51. — 31) Derselbe, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1907. Bd. 24. S. 215. — 32) Derselbe, Monographie cliniques. Paris 1908. No. 50. p. 43. — 33) Derselbe, Diese Zeitschr. 1908. Bd. 65. S. 73. — 34) Derselbe, Die funktionelle Herzdiagnostik. Berlin 1910. S. 159. — 35) John, Med. Klinik. 1913. Nr. 9. — 36) Derselbe, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908. Bd. 93. H. 5 u. 6. S. 542. — 37) Jores, Virchows Archiv. Bd. 178. S. 367 und Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 94. S. 1. — 38) Kaupe, Monatsh. f. Kinderh. Bd. 9. Nr. 5 u. 6. — 39) Klemperer, F., Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 23. S. 919. — 40) Korotkow, Jzwiestija Woj. Med. Akad. (russ.). 1905. Vol. 11. No. 4. p. 395. — 41) Derselbe, Ibidem. 1906. Vol. 12. No. 2. p. 254. — 42) Krylow, Wraczebnaja Gazeta (russ.). 1911. No. 14 u. 15. — 43) Landau und Temkin, Medycyna (poln.). 1914. No. 1 u. 2. — 44) Laqueur, Zeitschr. f. exp. Ther. 1909. Bd. 6. H. 3. S. 855. — 45) Loeb, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905. Bd. 85. H. 3 u. 4. S. 348—359. — 46) Maass, T. N., Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 38. S. 1819. — 47) Marcuse, Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1910. S. 180. — 48) Martinet, Pression artérielle et viscosité sanguine. Paris 1912. S. 273. — 49) Mausse, XII. Congr. fr. de méd. p. 388. — 50) Münzer, E., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907. Bd. 4. H. 1. — 51) Derselbe, Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1913. Nr. 21. S. 490. — 52) Orgelbrand, Medycyna (poln.). 1906. p. 405. — 53) Potain, Semaine méd. 1902. No. 34. p. 278. — 54) Derselbe, Arch. de phys. norm. et path. 1889. T. I. No. 5. p. 556—559. — 55) Queirel et Raynaud, Compt. rend. du XIII. Congr. des sciences méd. Paris 1900 und Semaine méd. 1900. p. 330. — 56) Rautenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 12. — 57) Romberg, F., Kongr. f. inn. Med. 1904. — 58) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 12. — 59) Rzetkowski. Diese Zeitschr. 1909. Bd. 68. H. 1 u. 2. — 60) Sahli, Lehrb. d. klin. Untersuchungs-



methoden. 1912. — 61) Sasaperel, Vergleichender Wert der klinischen Blutdruckmessungsmethoden (russ.). Diss. Petersburg 1902. S. 116. — 62) Sawada, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 12. S. 425. — 63) Schlayer und Hedinger, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 90. — 64) Schlayer, Hedinger und Takayasu, Ebenda. Bd. 91. S. 59. — 65) Schlayer und Takayasu, Ebenda. Bd. 98. S. 17. — 66) Dieselben, Ebenda. Bd. 101 u. 102. S. 33—311. — 67) Schlayer, Münchener med. Wochenschr. 1913. S. 263. — 68) Schönthaler, Inaug.-Diss. Heidelberg 1912. — 69) Schroetter, Erkrankungen der Gefässe. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. 15. H. 3. — 70) Senator, H., Diese Zeitschr. 1912. Bd. 72. H. 3 u. 4. — 71) Siehle, Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 14. S. 379. — 72) Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912. S. 244. — 73) Widal, Presse méd. 1913. No. 96. — 74) Wiesel und Schur, Deutsche med. Wochenschr. 1907. — 75) Wiesel, Klinische Untersuchungen über di Veränderungen dos II. Aortentones. Heidelberg 1911. S. 190. — 76) Wildt, Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1912. Nr. 2. — 77) Wolfheim, Diese Zeitschr. 1913. Bd. 77. H. 3 u. 4. — 78) Vaquez, Semaine méd. 1907. No. 11. p. 121—126. — 79) Vaquez et Digne, Soc. méd. des hôp. 1905. Juni.

XXX.

Zur Klinik und Einteilung der Urämie.[1]

Von

Dr. **Emil Reiss,**

Oberarzt der med. Klinik am städt. Krankenhause zu Frankfurt a. M.

II. Teil: Die psychotische Urämie und die Mischformen.

In dem ersten Teil dieser Arbeit wurden die von mir als asthenische und als epileptiforme Urämie bezeichneten Krankheitsbilder eingehend beschrieben. In diesem II. Teil sollen die übrigen Formen geschildert werden.

III. Psychotische Urämie.

Fall 9. M. W., 50jährige Ehefrau. Aufgenommen den 12. September 09. Nach Angabe der Angehörigen hat die Kranke seit 10 bis 15 Jahren häufige Kopfschmerzen, hier und da auch Erbrechen. Seit 6 Wochen sind diese Symptome ständig vorhanden, seit 14 Tagen klagt sie über Nebel vor dem linken Auge. Seit 3 Tagen ist das Bewusstsein getrübt, seit heute ganz erloschen.

Befund am 13. 9. Keine Oedeme, keine Exantheme. Ammoniakalischer Geruch aus dem Mund. Herz nach links verbreitert. 2. Aortenton verstärkt, Aktion beschleunigt, Puls klein, regulär. Blutdruck 220 mm. Uebrige innere Organe normal. Es besteht Cheyne-Stokesscher Atemtypus. Pupillen sehr eng, reagieren schwach auf Licht und Konvergenz, erweitern sich kaum auf Homatropineinträufelung. Links Retinitis albuminurica. Uebriges Nervensystem normal. Psyche: Völlige Bewusstlosigkeit. Therapie: Aderlass 170 ccm. Kochsalzinfusion 1000 ccm.

14. 9. Morgens erwacht die Patientin und ist völlig klar. Doch trübt sich das Sensorium bald wieder. Mittags nochmalige Kochsalzinfusion (1000 ccm), danach erwacht die Kranke wieder, fühlt sich wohl und hat angeblich keine Kopfschmerzen. Gegen Abend wird sie unruhig, in der Nacht deliriert sie.

15. 9. Vormittags ist die Kranke wieder klarer, erkennt ihre Umgebung, verlangt ihre Mahlzeiten, isst und trinkt gehörig.

In ähnlicher Weise wechselt das Befinden in der Folgezeit. Gewöhnlich deliriert sie des Nachts, während sie tagsüber relativ klar ist. Doch fällt auch am Tag mitunter eine ziemlich plötzlich auftretende und wieder verschwindende Verwirrtheit auf. Ferner bleibt sie in der Unterhaltung häufig an bestimmten Worten oder Gedankengängen kleben, auch besteht ein gewisser Grad von sensorischer Aphasie. In den zwischenliegenden Perioden macht die Kranke geistig einen völlig normalen, sogar sehr vernünftigen Eindruck, auch besteht keine Schläfrigkeit.

Am 5. 10. werden zum ersten Mal auch am rechten Augenhintergrund retinitische Herde nachgewiesen. Der Blutdruck bewegt sich dauernd um 200 mm.

Seit Anfang Oktober fühlte sich die Kranke dauernd verhältnismässig wohl, hatte nur noch wenig Kopfschmerzen und Erbrechen, das Bewusstsein war frei.

1) Vgl. diese Zeitschrift. Bd. 80. S. 97.



Am 12. 10. wünscht die sonst sehr vernünftige Frau ziemlich unvermittelt ihre Entlassung. Besondere Gründe vermag sie nicht anzugeben. Sie ist wieder etwas verwirrt und lässt sich auch durch ihre Angehörigen nicht von ihrem Entschluss abbringen.

Die Urinmenge zeigte, soweit ihre Messung nicht durch spontanen Urinabgang gestört war, ziemlich hohe Werte (zwischen 1500 und 3000), der Eiweissgehalt war nur in den ersten Tagen hoch (bis 16 pM.), sank dann bald auf Spuren. Mikroskopisch grosse Mengen granulierter Zylinder.

Schon am 23. 10. wird die Frau wieder in völliger Bewusstlosigkeit in das Krankenhaus eingeliefert. Der Zustand völliger Bewusstlosigkeit hält bis zum 28. 10. an. Ein am 27. 10. gemachter Aderlass ergibt für das Blutserum folgende Werte: Eiweiss 9,28 pCt., Reststickstoff 0,089 g, Gefrierpunkt —0,595°.

Am 28. 10. tritt eine wesentliche Besserung ein, die Kranke erkennt wieder die Personen ihrer Umgebung. Doch lässt sie auch weiterhin unter sich und der Blutdruck hält sich um 230 mm. Es werden dauernd grosse Flüssigkeitsmengen auf verschiedenem Wege verabreicht und mehrfach Aderlässe gemacht. Seit dem 20. 11. wird Patientin jedoch wieder benommener. Seit 30. 11. lassen sich bronchopneumonische Herde über den Lungen nachweisen. Gleichzeitig steigt die Temperatur an und die Patientin wird wieder völlig bewusstlos.

Am 4. 12. trat ohne besondere Erscheinungen der Tod ein. Krämpfe waren während der ganzen Krankenhausbeobachtung nicht aufgetreten. Auch während dieses zweiten Krankenhausaufenthalts waren die Urinmengen, soweit messbar, noch ausreichende, der Eiweissgehalt des Urins war anfangs sehr hoch (bis 24 pM.), sank ziemlich schnell bis auf $^1/_4$ pM., um in der letzten Krankheitsperiode wieder bis 6 pM. anzusteigen; im Sediment fanden sich zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder.

Klinische Diagnose: Chronische interstitielle Nephritis. Urämie. Sub finem Bronchopneumonien.

Obduktionsdiagnose: Chronische interstitielle Nephritis. Hypertrophie und fettige Entartung des Herzens. Oedem des Gehirns. Arteriosklerose der Gefässe der Hirnbasis. Konfluierende Bronchopneumonien in beiden Unterlappen. Fett- und Stauungsleber. Subakuter Milztumor. Chronische Gastritis. Blutungen im Augenhintergrund.

Der folgende Fall wird an dieser Stelle angeschlossen, da die psychischen Veränderungen das Auffallendste waren. Doch ist der Fall kein ganz reiner, vielmehr sind auch einzelne Züge anderer Urämieformen enthalten.

Fall 10. K. R., 31 jähriger Schriftsetzer. Aufgenommen am 28. Juni 1911. Im Oktober 1910 erkrankte R. mit Schmerzen im Kopf, im Kreuz und grosser Mattigkeit. Der behandelnde Arzt stellte Nierenleiden fest und sagte, dasselbe müsse schon seit mehreren Jahren bestehen. Die Frau des R., die seit einem Jahr mit ihm verheiratet ist, gibt an, R. habe nie viel getrunken, gewöhnlich überhaupt nichts, manchmal ein Glas Apfelwein. Er sei ein nüchterner, fleissiger und kräftiger Mensch gewesen. Einige Male habe er nachts geglaubt, es sei jemand im Nebenzimmer, habe alles durchsucht etc., sonst aber habe er nie Angstzustände, Sinnestäuschungen oder andere Geistesstörungen gehabt.

Befund am 29. 6. Keine Oedeme, keine Exantheme. Herz verbreitert. Orthodiagraphisch: M. R. 4,9 cm, M. L. 11 cm, Aorta 6 cm, 1. Ton überall unrein, 2. Aortenton akzentuiert. Aktion etwas beschleunigt, regelmässig. Blutdruck 210 mm. Uebrige innere Organe normal. Wassermann negativ. Nervensystem o. B. Psyche völlig klar,

keine Schläfrigkeit. Im Urin 2 pM. Eiweiss. Urinmenge 1200. Mikroskopisch: Wenig hyaline und granulierte Zylinder und einzelne Leukozyten.

Eine am 16. 7. vorgenommene Blutuntersuchung ergibt das Vorhandensein einer mässigen Anisozytose und Polychromatophilie, keine punktierten Erythrozyten. Es besteht kein deutlicher Bleisaum.

In der nächsten Zeit bleibt das klinische Bild unverändert. Es bestehen geringe Temperaturzacken, der Blutdruck hält sich um 205 mm. Die Urinmengen bleiben zunächst normal (zwischen 1100 und 1700), der Eiweissgehalt unverändert. Seit dem 7. 7. 11 sinken die Urinmengen auf durchschnittlich 700 ccm, der Eiweissgehalt steigt auf 4 bis 6 pM.

Seit dem 13. 7. hat Patient starke Kopfschmerzen, und es treten Muskelzuckungen auf, die allmählich zunehmen. Nach einem Aderlass (300 ccm) tritt Besserung ein.

14. 7. Die Muskelzuckungen haben wieder zugenommen. Nochmaliger Aderlass (50 ccm). Blutserum: 5,69 pCt. Eiweiss, Reststickstoff 0,184 pCt. Die Urinmenge betrug an diesem Tage 500 ccm, das spezifische Gewicht 1010, der Eiweissgehalt 1,5 pM. Am rechten Unterschenkel ist seit dem 15. 7. ein geringes Oedem vorhanden, sonst sind keine hydropischen Erscheinungen nachweisbar. Die Muskelzuckungen betreffen zunächst nur die Extremitäten.

16. 7. Die Zuckungen sind auch im Gebiet des Rumpfes und Kopfes nachweisbar. Es sind sehr schnell aufeinander folgende wenig ausgiebige Zuckungen, so dass das Gesamtbild auf den ersten Blick einem grobschlägigen Tremor ähnelt. Jedoch zuckt jeder einzelne Muskel von den grössten bis zu den kleinsten in wechselnder Reihenfolge für sich allein. An den Armen wird bald der eine, bald der andere Finger gestreckt, dann wieder die ganze Hand zur Faust geballt, der Unterarm gebeugt, der Oberarm gehoben, jede einzelne Bewegung isoliert. Manchmal wird die ganze Extremität von einem plötzlich einsetzenden Anstoss durchgeschüttelt, dann wird sie wieder ruhiger, man sieht nur hier und da eine kleine Zuckung eines isolierten Muskels. Im Gesicht zucken besonders die Muskeln der Umgebung des Mundes, auch wieder jeder einzeln, zuweilen das Platysma, der vertikale Teil des Frontalis, selten die Muskeln der Augenlider. Sehr stark ist auch die Zunge beteiligt, die bald nach unten gezogen, bald muldenartig nach oben gekrümmt wird. Doch erfolgt kein Zungenbiss, es tritt kein Schaum vor den Mund. In geringerem Grade beteiligen sich auch Bauch-, Brust- und Rückenmuskeln an den Zuckungen. Stärker ist das Zwerchfell ergriffen, wie aus ruckweise erfolgenden epigastrischen Einziehungen und stossenden Exspirationen ersichtlich ist. Die Unterextremitäten liegen in Strecktonus, von dem alles, von den grossen Oberschenkelmuskeln bis zu den kleinen Muskeln jeder einzelnen Zehe, wenn auch in verschiedenem Grade, befallen ist.

Pupillen nicht ganz kreisrund, mässig verengt, reagieren nicht auf Lichteinfall. Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht zu erzielen. Auch die übrigen Sehnen- und Knochenhautreflexe fehlen oder sind nur angedeutet. Bauchreflexe schwach, schnell erschöpfbar. Incontinentia urinae et alvi. Sprache durch die Zuckungen der Muskeln behindert, sonst normal. Die übrige Untersuchung des Nervensystems ergibt keine Abweichungen von der Norm. Lumbalpunktion: Druck 110—120 mm, Phase I negativ, Esbach $2^1/_2$ Teilstriche. Die Auszählung der Zellen (21 Leukozyten neben ziemlicher Anzahl Erythrozyten) ist nicht zu verwerten, da im Anfang der Lumbalpunktion eine Blutbeimengung eintrat. Psyche: Im allgemeinen gibt R. klare Auskunft. Auch während der schwersten Krämpfe weiss er Bescheid über berufliche Verhältnisse usw. Nur einige Male bleibt er die Antwort schuldig, z. B. auf die mehrfach wiederholte Frage, warum er seinen Zeigefinger öfters zwischen die Zähne steckt. Auf Befragen gibt er an, dass er zuweilen Figuren an der Wand herumlaufen sieht, dass Männer sein Bett umstehen und auf ihn los wollen usw. Gewöhnlich liegt er teilnahmslos da, spricht nie aus eigenem Antrieb, verlangt nichts, auch nicht zu essen.



17. 7. R. liegt noch immer in Zuckungen da, die jetzt noch vollständiger die gesamte Körpermuskulatur, auch sämtliche Gesichtsmuskeln betreffen. Seine bisherige Gleichgültigkeit und psychische Ruhe aber hat sich verändert. Er lacht plötzlich unmotiviert; auch wenn man Fragen an ihn richtet, fängt er an zu lachen, beantwortet die Fragen aber oft noch richtig. Zu anderen Malen allerdings gibt er ganz verkehrte Antworten. Dauernd beherrscht ihn eine heitere Stimmung, die auch in Versuchen zu Gestikulationen zum Ausdruck kommt und in schroffem Gegensatz zu dem objektiven bejammernswerten Zustand steht.

Die Urinmengen sind in diesen Tagen wieder ausreichende (soweit messbar 1200 bis 1500 ccm), Eiweissgehalt $1^1/_2$ pM.

18. 7. Seit heute ist R. völlig bewusstlos, reagiert nicht mehr auf Anruf, nimmt keine Nahrung zu sich. Er liegt mit geschlossenen Augen in tiefem Koma da. Die Zuckungen sind fast ganz verschwunden, nur hier und da sieht man noch eine einmalige Zuckung in einer Extremität oder einem Gesichtsmuskel. Im weiteren Verlauf des Tages gibt er einige Male unartikulierte Laute von sich. Gegen $4^1/_4$ Uhr nachmittags treten nochmals geringe tremorähnliche Krämpfe in den Händen und Fingern auf, 5 Minuten später trat ohne weitere Erscheinungen der Tod ein.

Klinische Diagnose: Chronische interstitielle Nephritis. Urämie.

Obduktionsdiagnose: Schwere Schrumpfniere. (Mikroskopisch: Ausgedehnte interstitielle Bindegewebswucherung und Rundzelleninfiltration. Glomeruli teils verödet, teils in Verödung begriffen. Harnkanälchen fast zystisch erweitert. Die Gefässe, namentlich die kleineren, hochgradig erweitert.) Dilatation und Hypertrophie des Herzens. Sklerose der Koronararterien. Beginnendes Aneurysma der Herzspitze mit ausgedehnter Wandthrombose. Infarkte in den Lungen, der Milz und der linken Niere. Stauungsorgane. Gefässe der Hirnbasis stark sklerotisch. Am Gehirn nirgends ein bestimmter pathologischer Befund, doch erscheint die weisse Substanz blass und von erhöhter und eigentümlich elastischer Konsistenz.

Fall 11[1]). F. H., 40jähr. Kaufmann. Aufgenommen am 23.4.1913. Anamnese (nach den nachträglichen Angaben des Kranken sowie den Mitteilungen der Angehörigen): H. ist früher stets gesund gewesen. Seit etwa 5 Monaten klagt er über Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, zuweilen Flimmern vor den Augen und zeitweise Erbrechen öfters hintereinander, besonders des Nachts. Am 17. 4. bekam er wieder plötzlich stark reissende Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Gegen Mittag wurde er in seinem Geschäft ohnmächtig, er bekam zwar bald das Bewusstsein wieder, blieb jedoch so verwirrt, dass er seine Wohnung nicht mehr wusste. In der Nacht vom 17. auf den 18. 4. hat er 5mal heftig erbrochen. Er kam trotzdem am nächsten Morgen ins Geschäft, war aber sehr vergesslich. Als er zum Arzt gehen wollte, konnte er, obwohl in Frankfurt gut bekannt, den Opernplatz nicht finden und musste hingeführt werden. Der Arzt diagnostizierte eine Psychose. In den nächsten Tagen traten Nackenschmerzen hinzu.

Befund am 23.4.: Kräftiger, gut genährter Mann. Keine Oedeme, keine Exantheme. Puls regelmässig, kräftig, 84. Atmung etwas unregelmässig, und zwar werden die meist oberflächlichen Atemexkursionen zuweilen unterbrochen von einer tiefen, seufzenden Inspiration. Blutdruck 220 mm Quecksilber. Befund der inneren Organe ohne besondere Abweichungen. Kein Fieber. Im Urin sehr viel Eiweiss und zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, kein Blut. Nackensteifigkeit, Kernig, doppelseitige Abduzensparese, leichte Gaumenparese. Augenhintergrund: Neuritis optica beiderseits. Es besteht leichte Benommenheit. Die Sprache ist schwer verständlich. Der Kranke ist örtlich und zeitlich völlig desorientiert, lässt den Urin unter sich. Nach einer Lumbalpunktion am 24. 4. und noch mehr nach einem Aderlass am 25. 4. trat Besserung

1) Herrn Dr. Th. Plaut in Frankfurt a. M. bin ich für seine ergänzenden Mitteilungen über diesen Fall zu besonderem Dank verpflichtet.



ein, so dass Kernig und Nackensteifigkeit nur noch angedeutet waren und in den nächsten Tagen ganz zurückgingen. Die Gaumensegelparese verschwand etwa am 12. 5., die Abduzensparese am 15. 5. vollständig (2 Tage nach einer weiteren Lumbalpunktion). Von klinischen Symptomen war noch auffällig eine in der ersten Krankheitsperiode bestehende Muskelunruhe, die sich besonders bei Beschäftigung mit dem Patienten in choreiformen Bewegungen der Hände und in tremorähnlichen Kontraktionen einzelner mimischer Gesichtsmuskeln dokumentierte.

Die Psyche des Kranken war noch etwa bis zum 17. 5. gestört. Nachdem die bei der Aufnahme bestandene vollständige Verwirrtheit, die jede Unterhaltung mit dem Kranken ausschloss, beseitigt war, bestand noch weiterhin ein sehr labiler Zustand, der zwischen verhältnismässiger Klarheit und starker Verwirrtheit oft und schnell hin- und herschwankte. Beispielsweise erzählte der Kranke, der dauernd im Bett lag, einmal, er sei heute nachmittag im Garten spazieren gegangen, habe in der Sonne gelegen und seinen Körper bestrahlen lassen. Oder er sei in einem Schwimmbad gewesen, oder auf der Saalburg usw. Ferner gab er an, dass er früher in der hiesigen Irrenanstalt und in der Privatklinik Hohe Mark gewesen sei, was sich später als völlig unzutreffend herausstellte. Einmal wurde er um 2 Uhr nachts von der Nachtschwester auf dem Korridor angetroffen, nur mit Hemd und Hose bekleidet; er bat, man möge ihn doch die Sonne geniessen lassen, liess sich schliesslich aber doch ins Bett bringen und schlief ruhig ein. Zuweilen redete er ohne jeden Zusammenhang, zu anderen Zeiten dagegen war er anscheinend völlig klar, erinnerte sich an keine der von ihm in der Verwirrtheit getanen Aeusserungen und stellte auch die dabei angegebenen Tatsachen absolut in Abrede. Die Verwirrtheitszustände wurden ganz allmählich seltener und zwar gleichzeitig mit der allmählichen Besserung der Nephritis und hörten schliesslich ganz auf.

Aus den Ergebnissen der klinischen Beobachtung ist weiter zu erwähnen: Fieber trat erst nach der ersten Lumbalpunktion auf, stieg bis auf 38,2° und ging in den nächsten Tagen herunter. Während des übrigen Krankenhausaufenthaltes war die Temperatur im wesentlichen normal. Herz: Orthodiagramm vom 28. 5.: M. L. 10,4 cm, M. R. 5,0 cm, L. D. 15,2 cm, Aorta 7 cm. Ueber der Aorta ist der erste Ton unrein, der zweite Ton klingend. Blutdruck dauernd 220 mm Hg. Periphere Arterien von mittlerer Härte.

Blutuntersuchung: Am 24. 4. 9100 Leukozyten, am 25. 4. Wassermann negativ. — Serum: Gefrierpunkt — 0,584°, Reststickstoff 0,067 pCt., Eiweiss (Kjeldahl) 7,37 pCt. — Am 17. 5.: Gefrierpunkt — 0,579°, Reststickstoff 0,044 pCt., Eiweiss 7,47 pCt.

Lumbalpunktion vom 24. 4.: Hoher Druck, Verunreinigungen durch anfängliche Blutbeimengung. Lymphozyten anscheinend vermehrt. Esbach 5 Teilstriche. Wassermann negativ. Mikroskopisch und kulturell steril.

Lumbalpunktion vom 13. 5. 13: Liquor eine Spur bernsteingelb. Blutprobe (Terpentin-Guajak) positiv. Phase I: Opaleszenz. Esbach 3 Teilstriche. 20 Zellen, vorwiegend Lymphozyten. Keine Häutchenbildung. Mikroskopisch und kulturell steril. Wassermann negativ. Anfangsdruck 320 mm. Abgelassene Menge 35 ccm.

Die Veränderungen am Augenhintergrund nahmen anfangs zu, blieben dann im wesentlichen unverändert. Sie wurden von spezialärztlicher Seite mehrfach nachkontrolliert und mit Sicherheit als nephritischen, nicht meningitischen Ursprungs erklärt. Die Urinmengen waren anfangs nicht genau messbar, da Patient unter sich liess oder vergass, seinen Urin zu sammeln. Besonders herabgesetzt waren sie aber sicherlich niemals. Wenn es gelang, sie zu sammeln, betrugen sie zwischen 900 und 2000. Die Albumenmenge sank im Laufe der Krankenhausbeobachtung von 1 pM. allmählich auf 0,1 pM. (am 11. 5. 13), die Nierenelemente wurden sehr spärlich. Das spezifische Gewicht des Urins war stets relativ hoch (1014—1025), was bei dem nicht allzu hohen Eiweissgehalt immerhin beweist, dass der Urin nicht sehr stark diluiert war. Die Nierenproben nach Schlayer ergaben normale Verhältnisse: Milchzucker wurde inner-



halb 6 Stunden, Jodkali in 50 Stunden ausgeschieden. Die Kochsalzzulage von 10 g wurde unter Anstieg des prozentualen Kochsalzgehaltes ohne Vermehrung der Urinmengen prompt eliminiert.

Die Diät bestand aus Milch, Brei und Kompott. Medikamente wurden nicht verabreicht.

Am 30. 5. 13 wurde der Kranke als wesentlich gebessert entlassen. Er war in den letzten Tagen ausser Bett gewesen, hatte dabei nur 0,2 pM. Eiweiss im Urin und keine Formelemente, bot sonst objektiv keine Veränderung mehr und fühlte sich völlig wohl.

Epikrise: Die aus dem Orthodiagramm ersichtliche starke Erweiterung des Aortenbogens wird auf atheromatöse Veränderungen bezogen, da Lues sich mit Sicherheit ausschliessen lässt und keinerlei klinische Symptome einer Aorteninsuffizienz bestanden. Die Nephritis (Schrumpfniere) ist offenbar alt, wie aus der Herzvergrösserung zu entnehmen ist. Die urämischen Symptome traten in geringer Stärke seit etwa 5 Monaten auf und setzten wenige Tage vor der Krankenhausaufnahme mit einem plötzlichen Schwindelanfall und schweren psychischen Störungen in grosser Intensität ein. Die Hirnhautentzündung entsprach einer Meningitis serosa, für die keinerlei infektiöse Ursachen verantwortlich gemacht werden konnten. Die Erscheinungen der Meningitis verschwanden ebenso wie die psychischen Störungen, allmählich entsprechend der Besserung der akut exazerbierten Nephritis. Der Fall wird daher aufgefasst als Psychose und Meningitis auf urämischer Basis, wahrscheinlich bei gleichzeitigem Bestehen von Sklerose der Hirngefässe[1]).

Die soeben unter III besprochenen Fälle sind deshalb unter einer besonderen Rubrik zusammengefasst worden, weil sie Erscheinungen aufweisen, die den reinen Formen sowohl der asthenischen als der Krampfurämie völlig fehlen. Diese besonderen Symptome sind psychischer Natur. Im Gegensatz zu der leichten Schläfrigkeit und Indifferenz und zu kurzdauernden Bewusstseinsstörungen, wie wir sie bei den vorgenannten Gruppen kennen gelernt haben, handelt es sich bei der hier in Rede stehenden Form um Veränderungen, wie wir sie nur bei echten Psychosen zu sehen gewohnt sind. Ich bin mir aber wohl bewusst, dass das Krankheitsbild dieser Fälle kein so gerundetes ist wie bei den unter I und II besprochenen Urämieformen. Ich habe daher die sehr allgemein gehaltene Bezeichnung der psychotischen Urämie gewählt. Gerade unter diesen

1) Anmerkung bei der Korrektur: Diese Auffassung hat sich später als zutreffend herausgestellt. Der Kranke wurde am 13. 4. 14 wieder ins Krankenhaus eingeliefert im Zustand völliger Bewusstlosigkeit und starb (ohne Krämpfe) nach einigen Stunden. Die Obduktion ergab: Chronische parenchymatöse Nephritis im Uebergang zur Schrumpfung. (Mikroskopisch: Hypertrophische und degenerierte Kanälchen und Glomeruli wechseln miteinander ab. Gefässlumina durch atherosklerotische Prozesse stark verengt, besonders an den Vasa afferentia der Glomeruli.) Hyperthrophie und Dilatation des Herzens. Sklerotische Veränderungen der Aorta und Koronargefässe. Gehirnwindungen abgeplattet, in den Ventrikeln vermehrte Flüssigkeit. Kleiner alter Erweichungsherd am Boden des linken Seitenventrikels. Starke arteriosklerotische Veränderungen an den Gefässen der Hirnbasis.



Fällen wird eine fortgesetzte klinische Beobachtung vielleicht noch weitere Differenzierungen ermöglichen. Reine Fälle dieser Art dürften wohl noch grössere Seltenheiten darstellen als bei der Krampfurämie. Die psychischen Alterationen, die in den hier besprochenen Fällen zur Beobachtung kamen, sind im wesentlichen Verwirrtheit und krankhafte Vorstellungen teils erregender, teils hemmender Art. Auch tiefes (nicht nur agonales) Koma scheint hierher zu gehören. Die Verwirrtheit trat in dem ersten Fall dieser Gruppe ziemlich unvermittelt und wechselnd auf, in dem zweiten Fall ist sie nur in geringem Grad vorhanden gewesen, hier beherrschten ängstigende und heitere Halluzinationen das psychische Bild. In dem dritten Fall sind Verwirrtheit und Wahnvorstellungen stark ausgeprägt. Während in dem Fall 9 schon längere Zeit vor dem ungünstigen Ausgang mehrere Male ziemlich schnell eintretendes tiefes Koma von längerer Dauer beobachtet wurde, trat in Fall 10 nur gegen das Ende des Lebens plötzlich Bewusstlosigkeit ein, und in Fall 11 war nur anfangs einmal kurzdauernde Bewusstlosigkeit vorhanden[1]). Bemerkenswert ist noch die Muskelunruhe, die in Fall 10 in Form langanhaltender isolierter Zuckungen in sämtlichen Muskelgebieten, in Fall 11 als choreiforme Zuckungen vorhanden war. Diese Muskelunruhe stellt etwas völlig anderes dar als die epileptiformen Anfälle bei der Krampfurämie. Während es sich bei dieser offenbar um Erscheinungen handelt, die von den psychomotorischen Rindenzentren ausgelöst sind, kann für die Fälle 10 und 11 der psychotischen Urämie die Annahme nicht von der Hand gewiesen werden, dass die Schädigung an anderen Zentren oder gar an peripheren Teilen angreift. Ob diese Muskelunruhe dem Bild der psychotischen Urämie zuzurechnen ist, wage ich nicht zu entscheiden. Stoffwechselbilanzen konnten wegen der Unbesinnlichkeit der Kranken in diesen Fällen nicht durchweg aufgestellt werden. Nur im Fall 11 wurden — allerdings erst nach Abklingen der schweren Erscheinungen — die Nierenprüfungen nach Schlayer ausgeführt und ergaben normale Verhältnisse. In Fall 9 war während des Zustandes tiefster Bewusstlosigkeit der Reststickstoff des Blutserums nicht wesentlich erhöht, der Eiweissgehalt war deutlich gesteigert. In Fall 10 war eine Erhöhung des Reststickstoffs vorhanden, doch konnte dieser Fall, wie bereits mehrfach hervorgehoben, nicht als ganz reiner betrachtet werden. Auch war in diesem Fall eine relativ starke Verdünnung des Blutserums nachweisbar. In Fall 11 waren Reststickstoff und Eiweissgehalt normal. Daraus ergibt sich, dass eine Ansammlung von Reststickstoff im Blut zu diesen Fällen nicht unbedingt gehört. Ebenso scheint auch eine mit den üblichen Methoden erkennbare Störung der äusseren Nierensekretion kein unbedingtes Erfordernis zu sein.

Zusammenfassend kann also über diese Fälle nur gesagt werden, dass es sich um psychotische Erscheinungen handelt, und zwar vorwiegend Zustände starker Verwirrtheit, Wahnvorstellungen und Sinnes-

1) Anmerkung bei der Korrektur: und am Lebensende.



täuschungen sowie tiefes (nicht nur agonales) Koma. Diese Zustände sind oft sehr flüchtig, verschwinden und kehren wieder, zuweilen mehrmals an einem Tag. Die Affektion braucht nicht von einer erkennbaren Störung der äusseren Nierensekretion begleitet zu sein.

Die Obduktion ergab in den Fällen 9 und 10 das Bestehen ausgeprägter Sklerose der Hirnarterien, wie sie bei keiner anderen der hier beschriebenen Urämieformen zur Beobachtung kam. In Fall 11 [der nicht zur Obduktion kam][1]) ist eine atheromatöse Erweiterung der Aorta klinisch festgestellt, so dass auch hier die Möglichkeit einer zerebralen Arteriosklerose nahegerückt ist. Diese Befunde stimmen mit den Angaben Volhards[2]) überein, der bei ähnlichen Krankheitsbildern seiner Beobachtungen anatomisch eine Hirnarteriosklerose gefunden hat. In den Fällen Volhards sind allerdings noch Symptome peripherer Arteriosklerose angeführt, die mit der Urämie nichts zu tun haben. Volhard trennt daher seine Fälle überhaupt von der Urämie ab und fasst sie als den Ausdruck der zerebralen Arteriosklerose auf. Für meine Fälle kann ich dieser Auffassung nicht ohne weiteres zustimmen, da die psychischen Symptome sich von denen der einfachen Hirnsklerose wesentlich unterschieden und die Beziehungen der Erkrankung zu dem Verlauf der Nephritis unbezweifelbar waren. Ich stimme hier mit H. Curschmann[3]) überein, der solche Fälle der Urämie zugerechnet wissen will, ebenso mit Bäumler[4]), der einen den meinen ganz ähnlichen Fall wiedergibt. Ich glaube daher, dass die Arteriosklerose des Gehirns nur den Boden vorbereitet, auf dem sich in diesen Fällen die urämischen Störungen der höheren psychischen Zentren entwickeln. Es soll hierüber später eingehender gesprochen werden.

Dem wesentlichen klinischen Merkmal dieser Krankheitsgruppe folgend, wird dafür der Name „Psychotische Urämie“ vorgeschlagen.

IV. Mischformen.

Es entspricht der Natur der Dinge, dass sich in sehr vielen, vielleicht in der Mehrzahl aller Fälle die verschiedenen Formen der Urämie miteinander paaren. Denn in der Mehrzahl der Fälle werden bei einer schweren Nephritis alle die Umstände, die als Ursachen für die Symptome der einzelnen Formen in Betracht kommen, gleichzeitig eintreten können. Es ist sehr leicht vorstellbar, dass etwaige Giftbildungen in der Niere, Beeinflussungen des Stoffwechsels, Retention harnfähiger Substanzen usw. Hand in Hand gehen können. In den vorhergehenden Kapiteln wurde der Versuch gemacht, durch Darstellung verschiedenartiger möglichst reiner Einzelformen von Urämie eine Grundlage zu liefern für das Ver-

1) Anmerkung bei der Korrektur: vgl. jedoch Anmerkung S. 429.
2) 28. Kongress f. inn. Med. 1911. S. 317.
3) Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 39. S. 2054.
4) Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 9. S. 394.



ständnis und die weitere Bearbeitung der verschiedenartigen ursächlichen Möglichkeiten dieser Erkrankung. Die gemischte Urämie kann zu dieser Erklärung nichts Wesentliches beitragen, es können daher die folgenden Fälle, auch wenn sie an Zahl den Hauptteil der praktisch vorhandenen Urämien darstellen, relativ kurz abgehandelt werden. Entsprechen sie doch dem Bild der Urämie, das die meisten Lehrbücher darstellen. Die häufigste Kombination ist diejenige der asthenischen mit der Krampfurämie, doch kommen auch Verbindungen einer dieser Formen oder beider mit psychotischen Zügen vor. Die Variabilität ist daher eine ausserordentlich grosse.

Fall 12. A. M., 40jährige Ehefrau. Aufgenommen am 18. Juli 1909. Seit 2 Jahren hier und da Anschwellung der Beine. In der letzten Zeit Schwächegefühl, Flimmern vor den Augen.

Befund am 18. 7.: Mässiges Oedem beider Beine und des Rückens. Im Urin Eiweiss und Zylinder, geringe Urinmengen. Blutdruck 194 mm. Retinitis albuminurica. Die Kranke ist ziemlich schläfrig, das Sensorium leicht umnachtet. In den nächsten Tagen werden die Urinmengen grösser, die Oedeme geringer, das Sensorium völlig frei. Nur die Schläfrigkeit ist noch in geringem Grade vorhanden. Aderlass am 26. 7. Blutserum 0,106 g Reststickstoff, 6,61 pCt. Eiweiss, Gefrierpunkt — 0,624°. Die Schläfrigkeit verschwindet, der übrige Befund bleibt unverändert. Die Kranke wird auf Wunsch am 23. 8. entlassen, kommt aber am 5. 10. wieder in die Klinik. Die Urinmengen sind ausreichend (1000—1800). Es bestehen keine deutlichen Oedeme, nur die Augenlider sehen etwas gedunsen aus. Blutdruck 200 mm. Die Patientin ist psychisch sehr verstimmt, häufig treten Angstzustände auf, mehrere Male asthmatische Anfälle. Wegen eines skabiesartigen Ekzems, das sehr stark juckt, wird die Kranke am 15. 10. in die Hautklinik verlegt. (Wahrscheinlich hatte es sich um ein urämisches Kratzekzem gehandelt.) Am 18. 10. wegen asthmatischer Zustände Rückverlegung in die medizinische Klinik. Die Herztätigkeit ist schlecht. In der linken Pleura Exsudat. Uebriger Befund wie früher. In der nächsten Zeit tritt die Müdigkeit und Schläfrigkeit wieder stärker hervor. Seit dem 28. 10. nehmen die Urinmengen ab.

Am 3. 11. abends Erregungszustände mit Vorstellungen ängstlicher Art. Die Kranke spricht in monotoner Weise immer dieselben Worte, schreit bei jeder Berührung, ihre Aufmerksamkeit ist nur auf Momente zu fixieren.

Am 4. 11. treten kurze, gleichmässige klonische Zuckungen am ganzen Körper auf. Zungenbiss. Nach Aderlass (150 ccm) Nachlassen der Krämpfe nach im ganzen 2stündiger Dauer. Blutserum: 0,156 pCt. Reststickstoff, 6,72 pCt. Eiweiss, Gefrierpunkt — 0,702°.

Seit dem Morgen des 5. 11. tiefes Koma, mittags Exitus.

Klinische Diagnose: Nephritis interstitialis chronica. Urämie. (Kombination der Formen I, II und III.)

Obduktionsdiagnose: Nephritis interstitialis chronica. Pyelitis catarrhalis. Cystitis purulenta. Dilatation, Hypertrophie und geringe Verfettung des Herzens. Exsudat im Perikard und in der Pleura. Bronchitis. Lungenödem. Oedeme der weichen Hirnhäute. Hirnarterien und Gehirnsubstanz normal. Ekzem.

Fall 13. J. B., 40jähriger Krankenwärter. Aufgenommen am 4. 4. 1910. Schon vor 18 Jahren hatte B. Nierenentzündung mit Oedemen und einen Krampfanfall. Nach etwa 1jähriger Krankheitsdauer Wiederherstellung. Seit Sommer 1909 öfters Krampfanfälle, Erbrechen und Durchfälle. Seit Januar 1910 Oedem der Beine, Anschwellung des Leibes, Durchfälle, Erbrechen, Abnahme des Sehvermögens. Der Kranke befand sich seit Oktober 1908 im Gefängnis.



Befund am 4. 4. 1910: Keine Oedeme. Innere Organe normal. Blutdruck 200. Nervensystem o. B. Psyche: Der Kranke ist dauernd schläfrig. Urinmengen gering (ca. 600), 1 pM. Eiweiss. Mikroskopisch: Leukozyten und einzelne hyaline und granulierte Zylinder.

6. 4. Der Kranke ist immer noch schläfrig. Aderlass (300 ccm). Blutserum: 0,252 pCt. Reststickstoff, 7,42 pCt. Eiweiss. Therapie: Grosse Flüssigkeitsmengen auf verschiedenem Wege.

8. 4. Der Kranke ist somnolent. Es treten anfallsweise starke Zuckungen in allen Extremitäten auf. Während der Anfälle sind die Pupillen reaktionslos, die Patellar- und Fusssohlenreflexe vorhanden.

9. 4. Noch immer Somnolenz und vereinzelte Krämpfe. Tiefe Atmung. Aderlassblutserum: 0,316 pCt. Reststickstoff, 6,42 pCt. Eiweiss. Gefrierpunkt — 0,707°.

Ohne Veränderung des Krankheitsbildes erfolgt am 11. 4. der Exitus.

Klinische Diagnose: Sekundäre Schrumpfniere. Urämie. (Kombination von asthenischer und Krampfurämie.)

Obduktionsdiagnose: Hochgradige Schrumpfniere. Hypertrophie, Dilatation und fettige Degeneration des Herzens. Lungenödem. Bohnengrosser Erweichungsherd von grauroter Farbe im äusseren Teil des linken Linsenkerns. Uebriger Befund des Gehirns normal, ebenso die Gehirnarterien.

Fall 14. M. B., 35jährige Witwe. Aufgenommen am 7. 4. 1912. Seit 10 Jahren lungenleidend. Seit 4 Wochen Kopfschmerzen, kurzdauernde Schwindelanfälle, Flimmern vor den Augen. Gestern und heute beim Aufstehen aus dem Bett plötzlicher Anfall von Bewusstlosigkeit mit Zungenbiss. Die Urinentleerung soll in der letzten Zeit spärlich gewesen sein.

Befund am 7. 4. 1912: Geringes Oedem der Uvula. Sonst keine Oedeme nachweisbar. Pneumonische Infiltration in beiden Oberlappen. Herzbefund normal. Blutdruck 210 mm nach Riva-Rocci. Retinitis albuminurica. Uebriges Nervensystem normal. Psyche: Die Kranke liegt dauernd in leichtem Halbschlaf ruhig da, reagiert aber auf Anruf und gibt sinngemässe Anworten, verfällt jedoch alsbald wieder in leichten Schlaf. Urin: Menge 250 (bei 1200 Flüssigkeitszufuhr), Eiweiss 20 pM. Starke Blutreaktion, mikroskopisch: zahlreiche Leukozyten und Erythrozyten, mässige Anzahl granulierter und hyaliner Zylinder. Aderlass (200 ccm). Blutserum: 0,212 pCt. Reststickstoff, 6,88 pCt. Eiweiss. Therapie: Grosse Flüssigkeitszufuhr auf verschiedenem Wege.

In den nächsten Tagen bleibt der Befund unverändert, auch psychisch ist nichts anderes als die grosse Schläfrigkeit bemerkbar. Die Urinmengen nehmen trotz grosser Flüssigkeitszufuhr weiter ab.

14. 4. Nachmittags plötzlich starke Zuckungen aller Extremitäten mit Bewusstlosigkeit und Zungenbiss. Nach Aderlass (300 ccm) verlieren sich die Erscheinungen, doch ist die Kranke dauernd schläfrig. Blutserum: 0,288 pCt. Reststickstoff, 6,95 pCt. Eiweiss. Gefrierpunkt —0,652°. Urin ist an diesem Tage nicht entleert worden.

Am 13. 4. wird beiderseits Hydrothorax nachweisbar.

Am 14. 4. unter allmählich zunehmender Somnolenz Exitus letalis.

Klinische Diagnose: Chronische rezidivierende Nephritis. Urämie (Mischform von asthenischer und Krampfurämie). Bronchopneumonien und Pleuritis exsudativa.

Obduktionsdiagnose: Chronische, hämorrhagische, parenchymatöse und interstitielle Nephritis mit Schrumpfung. Fibrinöse Perikarditis. Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Exsudative Pleuritis beiderseits mit Verwachsungen. Bronchopneumonien in beiden Unterlappen. Lungenödem. Urämische Dickdarmgeschwüre. Zystitis.

Fall 15. M. K., 38jährige Ehefrau. Aufgenommen am 2. 4. 1910. 1895 nach einer Geburt Nierenentzündung. In den letzten Jahren viel Kopfschmerzen. Seit

4 Wochen Schwächegefühl, viel Erbrechen. Am 1. 4. (gestern) abends plötzlich Bewusstlosigkeit und Krämpfe. Da Schwangerschaft bestand, leitete der hinzugerufene Arzt sofort Abort ein. Bei der Aufnahme am 2. 4. besteht tiefes Koma. Innere Organe ohne Besonderheiten. Herz nach rechts und links verbreitert. Blutdruck 100 mm Hg. Infiltrationserscheinungen über beiden Lungen. Babinski rechts stark positiv, links angedeutet. Patellar- und Achillessehnenreflexe rechts gesteigert. Rechter Arm und rechtes Bein anscheinend leicht paretisch. Im Urin ca. 2 pM. Albumen, mikroskopisch spärliche Erythrozyten, zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder. Urinentleerung gering (nicht messbar). Aderlass (400 ccm). Blutserum: 0,267 pCt. Reststickstoff, 5,72 pCt. Eiweiss. Gefrierpunkt —0,761°. Nach dem Aderlass und der angeschlossenen Injektion von 2000 ccm physiologischer Kochsalzlösung kommt sie für ganz kurze Zeit zum Bewusstsein, verfällt jedoch alsbald wieder in tiefes Koma und stirbt am gleichen Abend.

Klinische Diagnose: Nephritis chronica. Urämie (Mischung von asthenischer und Krampfurämie). Infiltration in beiden Lungen. Blutung in die Capsula interna (?).

Obduktionsdiagnose: Hochgradige Schrumpfniere. Croupöse Pneumonie in beiden Lungen. Herzhypertrophie. Gehirnbefund normal.

Fall 16. J. W., 57jähriger Mann. Aufgenommen am 11. 3. 1909. Seit drei Jahren nierenkrank. Seit dem 11. 3. morgens Krämpfe in den Armen und im Gesicht und Bewusstseinsverlust. Der Kranke wird in bewusstlosem Zustand eingeliefert. Schlaffe Lähmung sämtlicher Extremitäten. Urin und Stuhl wird ins Bett gelassen. Keine Oedeme. Herz und Lungen, soweit Untersuchung möglich, normal. Mittags 12 Uhr Einsetzen von Konvulsionen im Gebiet des rechten Fazialis und des linken Armes mit Uebergreifen auf den rechten Arm. Nach Aderlass (300 ccm) kommt Pat. zu sich, spricht, bewegt sich, richtet sich in seinem Bett auf, ist jedoch nicht ganz klar. Er verfällt immer gleich wieder in Schlaf, der von nachmittags ab sehr tief wird, mit langsamer, tiefer, schnarchender Atmung. Im katheterisierten Urin 7 pM. Eiweiss, kein Zucker. Mikroskopisch: Zahlreiche Formelemente der Nieren. Blutserum: 0,202 pCt. Reststickstoff, 6,3 pCt. Eiweiss, Gefrierpunkt: —0,731°.

Am 12. 3. ist dauernd ein tiefer Schlafzustand vorhanden, der auch durch intravenöse Kochsalzinfusion (1000 ccm) nicht beeinflusst wird. In der Nacht auf den 13. 3. erfolgt ohne Neuerscheinungen der Exitus.

Klinische Diagnose: Nephritis chronica interstitialis. Urämie (Mischung von asthenischer und Krampfurämie). Apoplexie (?).

Obduktionsdiagnose: Nephritis parenchymatosa et interstitialis subchronica. Blutungen im rechten Nierenbecken. Stauungs- und Fettleber. Perisplenitis und Perihepatitis. Starkes Lungenödem. Herzhypertrophie mässigen Grades. Multiple Hämorrhagien der Magenschleimhaut. Gehirnbefund normal.

Im nachfolgenden Fall wurden zwar keine Blutuntersuchungen gemacht, dagegen eine sehr genaue Kochsalz- und Stickstoffbilanz aufgestellt.

Fall 17. O. S., 28 Jahre. Aufgenommen den 24. 9. 1906. Dezember 1905 allgemeine Beschwerden und Eiweiss im Urin. Juni 1906 Kur in Neuenahr, Eiweissgehalt des Urins zwischen 1,8 und 2,5 pM. Esb. September 1906 (8 Tage vor der Krankenhausaufnahme) plötzlich Anfall von Bewusstlosigkeit mit Krämpfen. Bei der Aufnahme am 24. 9. kräftig genährter Mann mit normalem Organbefund. Blutdruck 155 mm Hg (R. R.). Im Urin 3 pM. Eiweiss (Esbach), wenig granulierte Zylinder, weisse Blutkörperchen und Blasenepithelien. In der Folgezeit schwanken die Urinmengen zwischen 1400 und 2900 ccm, der Eiweissgehalt zwischen 2 und 5 pM. Esbach. Temperatur und Puls normal. Pat. ist zeitweise ausser Bett. Eine anfangs durchgeführte fleisch- und kartoffelfreie, reizlose und kochsalzarme Diät bringt den Kranken ziemlich herunter, ohne die Nephritis ersichtlich zu beeinflussen. Es wird



daher allmählich wieder Fleisch, Salz, Kartoffeln und gewöhnliches Brot etc. zugelegt, so dass Pat. am 1. 11. wieder bei voller Kost angelangt ist, ohne dass in der Ausscheidung von Eiweiss, Formelementen und in den Urinmengen eine Aenderung eingetreten wäre. Dagegen fühlt sich Pat. erheblich frischer und sieht besser aus. Der Blutdruck, der eine zeitlang auf 210 mm Hg gestiegen war, ist auf seinen früheren Wert (150 mm Hg) zurückgekehrt. Herzdämpfung etwas nach links verbreitert, 1. Ton an der Spitze unrein, 2. Aortenton laut und klingend. Herzaktion zuweilen labil.

Vom 10. bis 20. 11. wird nun der Stoffwechselversuch durchgeführt.

In der Folgezeit bis zum 7. 12. war das Allgemeinbefinden ein recht gutes, Pat. war zeitweise ausser Bett. Am 7. 12. aber trat Nasenbluten ein, das sich nur sehr schwer stillen liess, in den nächsten Tagen sank die Urinmenge, es trat übler Geschmack im Hals, Appetitlosigkeit, Erbrechen, blutige Durchfälle ein. Während die Menge des täglichen Harns sank, stieg sein Eiweissgehalt rapid auf über 20 pM. (Esbach).

Vom 17. bis 20. 12. wurde kein Tropfen Urin entleert trotz der mannigfachsten Versuche, die Diurese anzuregen. Am 20. 12. wurden mittels Katheters 760 ccm klaren eiweisshaltigen Urins entleert, in dem keine Formelemente zu finden waren. Der Kranke war in diesen Tagen sehr schläfrig geworden, gab aber auf Anruf immer noch klare Antworten. Nahrung behielt er in keiner Form mehr. Der Puls wurde flatternd, die Atmung angestrengt und am 20. 12. um 9 Uhr abends erfolgte unter einigen schwachen Zuckungen der Gesichtsmuskeln der Exitus. Der Kranke hatte bis wenige Minuten vor dem Tod noch klare Antworten gegeben.

Klinische Diagnose: Chronische parenchymatöse Nephritis. Urämie (Mischung von asthenischer und Krampfurämie).

Die Obduktion ergab: Die Oberfläche der rechten Niere ist im ganzen leicht granuliert, ausserdem ragen besonders am konvexen Rand zahlreiche grössere graugelblich verfärbte Höcker hervor. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde an beiden Polen bis auf 1 mm atrophiert, die Markkegel geschwunden, der Parenchymrest bindegewebig durchwachsen. Nierenbecken stark erweitert, desgleichen der Ureter bis kurz vor der Einmündung in die Blase, woselbst im Ureter einige Faltenbildungen auffallen. Die linke Niere mitsamt dem Ureter fehlt. Eine rechtsseitige Vena renalis ist durch einen organisierten Thrombus obliteriert. Mikroskopisch zeigt die rechte Niere starke Erweiterung der geraden Harnkanälchen, die reichlich Eiweiss enthalten und deren Epithelien abgeplattet sind. Geringe fettige Degeneration des Epithels der gewundenen Harnkanälchen. Glomeruli z. T. wesentlich vergrössert und hyalin umgewandelt. Bindegewebe im Ganzen vermehrt mit sehr starker herdweise angeordneter lymphozytärer Infiltation vorwiegend in der Umgebung der Gefässe.

Es handelt sich also um eine Aplasie der linken Niere und chronische parenchymatös-interstitielle Nephritis rechts sowie rechtsseitige Hydronephrose. Ferner ergibt die Obduktion fettige Degeneration des Herzmuskels, Dilatation beider Ventrikel mit mässiger Hypertrophie des linken, Lungenödem, geringgradigen beiderseitigen Hydrothorax und Aszites.

Der Stoffwechselversuch wurde vom 10. bis 20. 11. durchgeführt: Kochsalz und Stickstoff werden in der Nahrung, im Urin, im Kot und im Erbrochenen genau bestimmt. Zu dem Zweck wird eine möglichst einfache Diät (Milch, Hafermehl, Reismehl, Rahm) zugrunde gelegt, sodass die Nahrungsbestimmungen für mehrere Tage auf einmal gemacht werden können. Der Kot wird zwischen jeder Periode abgegrenzt, die verschiedenen Portionen einer Periode gemeinschaftlich bestimmt. Durch Beifügung abgewogener Kochsalzmengen zur Nahrung wird die Kochsalzzufuhr in der Vorperiode in mässigen Grenzen (4 bis 8 g pro Tag) gehalten. Dann folgt eine 3tägige kochsalzreiche Periode, in der täglich im ganzen je 22 bis 26 g NaCl zugeführt werden. Erbrechen erfolgt einmal in der Vorperiode (am 12. 11.), dann am 1. Tag der grossen Kochsalzzufuhr (15. 11.) und endlich am 1. Tag der Nachperiode. An diesem Tag



Tabelle V (Fall 17).

Datum 1906	Körpergewicht kg	Flüssigkeitsaufnahme	Urin: Menge	Urin: NaCl pCt.	Urin: Eiweissgehalt nach Kjeldahl pM.	Chlornatrium: Aufnahme g	Chlornatrium: Ausscheidung g	Chlornatrium: Bilanz g	Stickstoff: Aufnahme g	Stickstoff: Ausscheidung g	Stickstoff: Bilanz g	Von d. N des Urins waren Eiweiss-N g	Bemerkungen
10. 11.	—	3150	2070	0,33	5,2	7,5	Urin . . . 6,9 Stuhl . . . 0,2 Summe . . 7,1	+ 0,4	16,9	Urin . . . 8,5 Stuhl . . . 0,5 Summe . . 9,0	+ 7,9	1,7	Morgens Kotabgrenzung.
11. 11.	—	3300	2750	0,33	3,4	7,7	Urin . . . 9,0 Stuhl . . . 0,2 Summe . . 9,2	— 1,5	17,5	Urin . . . 10,1 Stuhl . . . 0,5 Summe . . 10,6	+ 6,9	1,5	
12. 11.	—	2430	2130	0,32	3,0	6,8 Erbrechen 0,3 Bleibt 6,5	Urin . . . 6,8 Stuhl . . . 0,2 Summe . . 7,0	— 0,5	14,7 Erbrechen 0,7 Bleibt 14,0	Urin . . . 7,8 Stuhl . . . 0,6 Summe . . 8,4	+ 5,6	1,0	
13. 11.	—	1470	2160	0,29	3,3	4,0	Urin . . . 6,3 Stuhl . . . 0,2 Summe . . 6,5	— 2,5	7,5	Urin . . . 9,2 Stuhl . . . 0,6 Summe . . 9,8	— 2,3	1,0	
14. 11.	—	2300	1730	0,27	3,3	5,1	Urin . . . 4,8 Stuhl . . . 0,3 Summe . . 5,1	± 0	8,4	Urin . . . 8,2 Stuhl . . . 0,6 Summe . . 8,8	— 0,4	0,9	Abends Kotabgrenzung.
15. 11.	73,8	2660	2300	0,41	3,5	24,1 Erbrechen 1,1 Bleibt **23,0**	Urin . . . 9,4 Stuhl . . . 0,6 Summe . . 10,0	+ 13	13,4 Erbrechen 1,3 Bleibt 12,1	Urin . . . 9,1 Stuhl . . . 1,1 Summe . . 10,2	+ 1,9	1,3	
16. 11.	74,0	3900	3310	0,49	3,2	**25,8**	Urin . . . 16,1 Stuhl . . . 0,6 Summe . . 16,7	+ 9,1	14,7	Urin . . . 11,3 Stuhl . . . 1,2 Summe . . 12,5	+ 2,2	1,7	
17. 11.	74,4	3570	3000	0,50	3,7	**22,0**	Urin . . . 15,1 Stuhl . . . ? Summe etwa 15,5	+ 6,5	10,4	Urin . . . 10,6 Stuhl . . . ? Summe etwa 11,0	— 0,6	1,8	Stuhl verloren. Abends Kotabgrenzung.
18. 11.	74,0	2425	1710	0,44	5,2	2,2 Erbrechen 1,1 Bleibt 1,1	Urin . . . 7,6 Stuhl . . . 0,1 Summe . . 7,7	— 6,6	0	Urin . . . 7,4 Stuhl . . . 0,4 Summe . . 7,8	— 7,8	1,4	
19. 11.	72,0	3085	2510	0,39	3,8	5,3	Urin . . . 9,9 Stuhl . . . 0,1 Summe . . 10,0	— 4,7	7,2	Urin . . . 11,5 Stuhl . . . 0,4 Summe . . 11,9	— 4,7	1,5	
20. 11.	72,7	2770	1380	0,33	5,4	5,3	Urin . . . 4,5 Stuhl . . . 0,1 Summe . . 4,6	+ 0,7	5,1	Urin . . . 5,7 Stuhl . . . 0,5 Summe . . 6,2	— 1,1	1,2	Abends Kotabgrenzung.
							Gesamtbilanz:	+ 13,9			+ 7,6		

(dem 18. 11.) fühlte sich Pat. ausserordentlich schlecht, hatte Widerwillen gegen die meisten Speisen, so dass ihm nur Sekt und Wasser zugeführt werden konnte. Dieser erste Tag der Nachperiode war daher notgedrungenerweise ein sehr kochsalzarmer (1,1 g Kochsalzzufuhr). Auch an den beiden weiteren Tagen der Nachperiode wurden nur mässige Kochsalzmengen verabreicht.

Epikrise: Eine schwere parenchymatös-interstitielle Nephritis erhält 3 Tage lang sehr grosse Kochsalzdosen. Das Allgemeinbefinden leidet darunter erheblich. Es entsteht eine Kochsalzretention von im ganzen 28,6 g, die sich an den 2 nachfolgenden Tagen durch Mehrausscheidung auf 17,3 g reduziert. Nun ist zu bemerken, dass der Patient in den Perioden vor und nach der grossen Kochsalzzufuhr nur ziemlich kleine Kochsalzmengen pro Tag erhalten hat. Auch beim Normalen findet unter solchen Verhältnissen ein gewisser Grad von NaCl-Retention statt. Aber die hier beobachtete Retention geht zweifellos weit über die unter normalen Bedingungen vorkommende hinaus. Auch sieht man, dass in der kochsalzreichen Periode die Konzentration des Urins nur relativ wenig erhöht wird, die Urinmenge dagegen bedeutend zunimmt. Es ist also zweifellos eine Insuffizienz der Nieren in bezug auf die relative und absolute Kochsalzausscheidung vorhanden. Die Stickstoffbilanz ergibt in Summa ebenfalls eine geringe Retention, die sich vorwiegend aus den Einzelbilanzen der Tage aufbaut, in denen eine relativ stickstoffreiche Nahrung gegeben wurde, während an anderen Tagen negative Bilanz zur Beobachtung kam. Die Stickstoffretention würde wesentlich grösser erscheinen, wenn man den als Urineiweiss ausgeschiedenen Stickstoff bei der Bilanz unberücksichtigt liesse. Es ist somit für diesen Fall, in dem die Symptome der asthenischen Urämie den Krämpfen gegenüber weitaus im Vordergrund standen, durch einen genauen Stoffwechselversuch bewiesen, dass eine Retention von Stickstoff und von Kochsalz stattgefunden hat.

Wir sehen bei diesen Fällen gemischter Urämie sämtliche bei den einzelnen Urämieformen beschriebenen Symptome in buntem Gemisch auftreten. Das Symptom der Schläfrigkeit ist in allen beschriebenen Fällen mehr oder minder stark ausgeprägt, ebenso meist die körperliche Hinfälligkeit. Epileptiforme Krämpfe sind ebenfalls stets vorhanden, oft jedoch nur einmal auftretend, ohne das gesamte Krankheitsbild zu beherrschen und ohne immer den epileptischen Insult in getreuer Form nachzuahmen. Psychotische Störungen sind in einem der Fälle (12) ebenfalls vorhanden gewesen. Mehrfach trat tiefes Koma schon längere Zeit vor dem tödlichen Ausgang ein. Ein so plötzlicher Herztod, wie er in den reinen Fällen der asthenischen Urämie die Regel war, ist unter den hier mitgeteilten Mischfällen nur einmal (Fall 17) zur Beobachtung gekommen. Der Blutdruck war nur in einem Fall (15), der agonal ins Krankenhaus kam, herabgesetzt, in den übrigen Fällen war er gesteigert. (Im Fall 16, der ebenfalls kurz vor dem Tode eingeliefert wurde, unterblieb wegen der Krämpfe die Blutdruckbestimmung.) Hautjucken war



in einem Fall stark vorhanden, bei den übrigen ist nichts darüber vermerkt. Diesen Symptomen reihen sich die bekannten übrigen Erscheinungen der Urämie an, auf die zur Differenzierung der einzelnen Arten im vorigen weniger Wert gelegt wurde, wie Durchfälle, Kopfschmerzen, Uebelkeit, Erbrechen usw. Ein bei den anderen Formen noch nicht erwähntes Symptom waren die in einem Fall (15) beobachteten zerebralen Lähmungen ohne anatomischen Befund. Die Urinverhältnisse waren wechselnd, nicht immer war die Harnmenge zur Zeit des urämischen Zustandes vermindert, doch pflegte bei grösseren Urinmengen die Konzentration eine geringe zu sein. In einem Fall (17) wurde das Bestehen von Stickstoff- und Kochsalzretention durch einen sehr genauen Stoffwechselversuch demonstriert. In allen übrigen Fällen der gemischten Urämie konnte die N-Retention demonstriert werden an der oft recht erheblichen Erhöhung des Reststickstoffs des Blutserums. Auch der osmotische Druck des Blutes war stets gesteigert. Die Konzentration des Blutserums, gemessen an ihrem Eiweissgehalt, sank kaum jemals unter die Norm. Im Zusammenhang damit verdient Erwähnung, dass auch in diesen Fällen zur Zeit der urämischen Symptome kein stärkerer Hydrops zur Beobachtung kam.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Mischfälle alle bei den einzelnen Urämiegruppen vorkommenden Erscheinungen darbieten können, oft jedoch in weniger charakteristischer Ausbildung.

Kombination von Urämie mit anatomischer Erkrankung der Hirnsubstanz.

Unter dieser Rubrik seien einige Fälle angefügt, bei denen sowohl klinisch wie anatomisch die Merkmale einer Hirnläsion vorhanden waren, bei denen jedoch ausserdem die Annahme sich nicht von der Hand weisen liess, dass ein urämischer Zustand mit im Spiel war.

Fall 18. L. S., 26jähriger Schlosser. Aufgenommen am 17. 2. 1909. Der Kranke war schon früher wegen einer die rechte Körperseite betreffenden Lähmung mit Sprachstörung im hiesigen Krankenhaus behandelt worden. Zurzeit (17. 2. 09) findet sich noch eine geringe motorische Schwäche der rechten Körperhälfte mit leichten Spasmen. Psychisch besteht eine ausgesprochene Merkschwäche, ferner eine erhebliche Stumpfheit. Der Kranke liegt interesselos im Bett, hat kein Verständnis für seine Situation, lässt alles unter sich gehen. Die physikalische Untersuchung der inneren Organe ergab keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Der Blutdruck betrug 200 mm Quecksilber. Die Urinmengen waren anscheinend ausreichend, liessen sich jedoch nicht genau feststellen. Im Urin fand sich 1—3 pM. Eiweiss, im Sediment zahlreiche granulierte Zylinder. Oedeme fehlten.

Am 2. 3. kam eine frische Lähmung der linken Extremitäten hinzu, gleichzeitig stieg die Temperatur an, ohne dass der Organbefund hierfür einen Anhaltspunkt gegeben hätte.

Ein am 5. 3. vorgenommener Aderlass (170 ccm) ergab folgende Werte für das Blutserum: Eiweiss 8,75 pCt., Reststickstoff 0,120 pCt., Gefrierpunkt —0,658°.

Am 6. 3. erfolgte durch Herzschwäche der Tod.

Klinische Diagnose: Sekundäre Schrumpfniere. Urämie. Erweichungsherde im Gehirn.



Obduktionsdiagnose: Chronische parenchymatöse Nephritis mit Uebergang in Schrumpfung. Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Subakute obliterierende Perikarditis. Alte fibröse Pleuritis. Bronchitis catarrhalis. Perisplenitis. Arteriosklerose der Koronargefässe, der Aorta, der Karotiden, der Nierenarterien und der basalen Gehirnarterien. Multiple ältere und frischere Erweichungsherde im Gehirn, und zwar links ein grosser Herd vom Corpus striatum bis in den Thalamus sich erstreckend und rechts kleinere in der Gegend des Linsenkerns, in der inneren Kapsel und in den obersten Fasern der Brücke.

Fall 19. L. B., 36jähriger Weissbinder. Aufgenommen am 13. 9. 1908. Der Kranke wurde über acht Monate bis zu seinem am 22. 5. 1909 erfolgten Tod im Krankenhaus beobachtet. Es bestand eine motorische Lähmung des rechten Arms und Beins und Aphasie. Ausser einer Verbreiterung des Herzens nach links zeigte der Organbefund keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Der Blutdruck lag während der ganzen Beobachtungszeit zwischen 170 und 200 mm. Die Urinmengen waren mittlere bis grosse. Der Urin enthielt dauernd ziemlich viel Eiweiss (durchschnittlich 2 pM.) und vereinzelte granulierte Zylinder. Die anfänglich vorhandene Benommenheit wich bald, doch blieb die motorische Aphasie bestehen, zeitweise waren auch sensorische Sprachstörungen vorhanden. Im Augenhintergrund wurden zeitweise Blutungen festgestellt. Die Stimmung war wechselnd, bald auffallend lustig, bald sehr depressiv; häufig fiel ein zwangsmässiges Verharren in dem jeweiligen Affekt auf. Nachdem die Lähmungserscheinungen der rechten Seite wesentlich zurückgegangen waren, stieg am 20. 1. 1909 der Eiweissgehalt des Urins auf 3 pM., am 21. 1. auf 4 pM. und die Urinmenge sank bis auf 600. In der Nacht vom 20. auf den 21. 1. starke Krämpfe mit völligem Bewusstseinsverlust, die etwa 1 Stunde anhielten und nach Aderlass verschwanden.

Am 21. 1. war der Kranke wieder bei Bewusstsein, machte jedoch einen stark erschöpften Eindruck. Der Befund von seiten des Nervensystems war der gleiche wie vor dem Anfall. Der Eiweissgehalt des Urins ging wieder herunter und die Urinmengen wurden gross.

Am 25. 3. trat, wiederum unter erheblichem Eiweissanstieg im Urin, ein Erregungszustand mit Bewusstseinstrübung auf (ohne Krämpfe). Nach Aderlass ziemlich schnelle Erholung. Blutserum: Eiweiss 6,06 pCt., Reststickstoff 0,115 pCt., Gefrierpunkt — 0,701°.

Am Abend des 24. 4. 1909 kurzdauernde Krampfanfälle.

Am 25. 4. starke klonisch-tonische Krämpfe mit Bewusstlosigkeit, Zungenbiss, weiten Pupillen. Dauer etwa 5 Minuten. Während des Anfalls starker ammoniakalischer Geruch aus dem Munde. Nach Aderlass (250 ccm) und subkutaner Kochsalzinfusion (500 ccm) schnelle Erholung. Blutserum: Eiweiss 6,30 pCt., Reststickstoff 0,106 pCt., Gefrierpunkt —0,635°.

Am 26. 4. nur noch geringe Benommenheit. Im übrigen wesentliche Besserung, der Befund ist der gleiche wie vor dem Anfall. Blutentnahme zur Untersuchung. Serum: Eiweissgehalt 5,60 pCt., Reststickstoff 0,118 pCt., Gefrierpunkt —0,588°. Im weiteren Verlauf traten bei dem Kranken, der bis dahin nie hydropisch gewesen war, zunehmende Oedeme auf, die Herzkraft liess allmählich nach. Neue Anfälle wurden nicht mehr beobachtet. Gefrierpunkt des Bluts am 13. 5. —0,635°. Am 22. 5. Exitus.

Klinische Diagnose: Chronische parenchymatöse und interstitielle Nephritis. Urämie. Herde in der linken inneren Kapsel und den Sprachzentren.

Obduktionsdiagnose: Chronische parenchymatöse Nephritis mit Uebergang in Granularatrophie. Hochgradige Dilatation und Hypertrophie des Herzens. Thrombose eines absteigenden Koronargefässes des linken Ventrikels. Konfluierende Bronchopneumonien und Infarkte in den Lungen bei Thrombose der entsprechenden Gefässe. Lungenödem. Bronchitis catarrhalis. Beiderseitige Pleuritis serofibrinosa. Katarrh des



Magens und Dünndarms. Stauungsleber und -milz. Oedeme. Gehirn: In der linken Hemisphäre ältere Erweichungsherde der Stammganglien, die innere Kapsel mit einbegreifend. Frische Blutung in die Brücke. Keine Sklerose der Hirngefässe.

In den beiden hier mitgeteilten Fällen sind die Ausfallserscheinungen von seiten des Nervensystems ohne weiteres durch die schweren anatomisch nachgewiesenen Hirnläsionen erklärt. Die beobachteten psychischen Veränderungen lassen sich zwar auch auf dieser Basis ausreichend deuten, doch entsprechen sie zum Teil ganz denen, die bei asthenischer Urämie zur Beobachtung gelangen, so dass eine urämische Komponente für ihre Entstehung nicht ganz abgelehnt werden kann. Besonders in Fall 19 spricht das mehrfache zeitliche Zusammengehen von Verschlimmerungen der Nephritis, Sekretionsstörungen der Nieren mit neuen Attacken sehr im Sinne eines ursächlichen Zusammenhangs. Der in beiden Fällen anatomisch erhobene Befund einer sehr schweren Nephritis und entzündlicher Veränderungen von serösen Häuten und Schleimhäuten kann auch mit einiger Wahrscheinlichkeit im Sinne einer Urämie verwertet werden. Von Wichtigkeit ist die Tatsache, dass in Fall 18 eine ausgeprägte Sklerose der basalen Hirnarterien anatomisch festgestellt wurde, ohne dass intra vitam diejenigen geistigen Störungen zur Beobachtung kamen, die für die psychotische Urämie charakteristisch sind (Verwirrtheit, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen usw.). Endlich ist noch in Fall 19 bemerkenswert, dass die Attacken aufhörten, als die Herzschwäche zur Entstehung eines allgemeinen Hydrops Veranlassung gab. In beiden Fällen zeigte das Blutserum bei normalem oder übernormalem Eiweissgehalt eine Erhöhung des Reststickstoffs (gering) und des osmotischen Drucks.

Ich führe diese beiden Fälle besonders deshalb an, weil in der Literatur häufig die Angabe wiederkehrt, dass die Erhöhung des Reststickstoffs sich nicht nur bei Urämie findet, sondern zuweilen auch bei anderen Erkrankungen, besonders bei Apoplexie. Die beiden Fälle zeigen, wie leicht sich diese Dinge kombinieren können und wie schwer es oft ist, eine Urämie auszuschliessen. Ich glaube, dass diesem Umstand in der Diskussion oft nicht genügend Rechnung getragen wurde.

Zusammenfassende Betrachtungen.

Die klinische Gruppierung, die in vorstehender Arbeit gegeben wurde, hat gezeigt, dass es möglich ist, aus der anscheinend unförmigen Masse der urämischen Symptome eine Anzahl wohlcharakterisierter Krankheitsbilder herauszuschälen. Bei der Beurteilung und Klassifizierung der verschiedenen Krankheitserscheinungen kam mir neben den hier wiedergegebenen Fällen, bei denen gleichzeitig Stoffwechseluntersuchungen gemacht wurden, die viel grössere Anzahl rein klinischer Beobachtungen zugute, die an dem grossen Urämiemateriale des Frankfurter Krankenhauses in den letzten 7 Jahren gemacht werden konnten. Dennoch würde es vermessen



sein, auf Grund dieser Erfahrungen eines einzelnen eine klinische Einteilung der Urämie vornehmen zu wollen, wenn nicht die Resultate in vielen Punkten mit denen anderer Beobachter übereinstimmten.

Der Zweck dieser klinischen Gruppierung war, eine Basis für den weiteren Ausbau der Lehre von der Urämie zu gewinnen. Es wurden deshalb neben der klinischen Aufzeichnung der Fälle eine Reihe von Stoffwechseluntersuchungen gemacht. Sie dienten in erster Linie der alten Streitfrage, ob die Retention normaler Stoffwechselbestandteile zu dem Wesen der Urämie gehört oder nicht. Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung eines Teils der Resultate, nämlich der Blutuntersuchungen bei den verschiedenen Urämieformen. Zum Vergleich enthält die Tabelle ferner Fälle von Nephritis ohne Urämie sowie andere Krankheiten und normale Personen.

Tabelle VI.

Fall	Name und Alter	Datum der Untersuchung	Blutserum Eiweiss pCt.	Rest-N pCt.	δ Grad	Ausgang in Tod, Heilung usw.
			I. Asthenische Urämie.			
1	M.J., 59 J.	6. 4. 09	7,37	0,182	— 0,616	
		7. 4. 09	7,07	0,207	— 0,666	
		9. 4. 09	6,98	0,249	—	
		12. 4. 09	6,84	0,274	— 0,706	
		13. 4. 09	6,53	0,288	— 0,736	† 13. 4. 09.
2	A.K., 20 J.	5. 9. 09	6,28	0,243	—	
		9. 9. 09	5,93	0,273	— 0,681	
		20. 9. 09	6,40	0,375	— 0,766	† 29. 9. 09.
3	F.H., 26 J.	5. 8. 09	5,02	0,166	— 0,651	
		11. 8. 09	5,35	0,222	— 0,657	?
4	O.B., 12 J.	20. 3. 09	7,28	0,283	— 0,661	Geheilt.
5	M.G., 26 J.	26. 8. 09	7,20	0,104	— 0,583	Gebessert entlassen.
6	K.T., 40 J.	11. 2. 13	—	0,162	—	† 21. 2. 13.
			II. Krampfurämie.			
7	K.K., 29 J.	16. 6. 09	6,01	0,052	— 0,560	
		22. 6. 09	6,84	0,062	— 0,590	Geheilt.
8	A.D., 43 J.	28. 3. 12	6,44	0,078	— 0,594	Gebessert entlassen.
			III. Psychotische Urämie.			
9	M.W., 50 J.	27. 10. 09	9,28	0,089	— 0,595	† 4. 12. 09.
10	K.R., 31 J.	14. 7. 11	5,69	0,184	—	† 18. 7. 09.
11	F.H., 40 J.	25. 4. 13	7,37	0,067	— 0,584	
		17. 5. 13	7,47	0,044	— 0,579	Gebessert entlassen [1]).
			IV. Mischformen.			
12	A.M., 40 J.	26. 7. 09	6,61	0,106	— 0,624	
		4. 11. 09	6,72	0,156	— 0,702	† 5. 11. 09.
13	J.B., 40 J.	6. 4. 10	7,42	0,252	—	
		9. 4. 10	6,42	0,316	— 0,707	† 11. 4. 10.
14	M.B., 35 J.	7. 4. 12	6,88	0,212	—	
		12. 4. 12	6,95	0,288	— 0,652	† 14. 4. 12.
15	M.K., 38 J.	2. 4. 10	5,72	0,267	— 0,761	† 2. 4. 10.
16	J.W., 57 J.	11. 3. 09	6,3	0,202	— 0,731	† 13. 3. 09.

1) **Anmerkung bei der Korrektur:** Gestorben am 13. 4. 14. Vgl. Anmerkung S. 429.



Fall	Name	Diagnose	Datum der Untersuchung	Blutserum Eiweiss pCt.	Rest-N pCt.	δ Grad	Ausgang in Tod, Heilung usw.
		Kombination von Urämie mit anatomischer Erkrankung der Hirnsubstanz.					
18	L.S., 26 J.	—	5. 3. 09	8,75	0,120	— 0,659	† 6. 3. 09.
19	L.B., 36 J.	—	25. 3. 09	6,06	0,115	— 0,701	
			25. 4. 09	6,30	0,106	— 0,635	
			26. 4. 09	5,60	0,118	— 0,588	
			13. 5. 09	—	—	— 0,635	† 22. 5. 09.
		Nephritis mit Hydrops ohne Urämie.					
20	O. E.	—	26. 11. 09	3,91	0,065	— 0,568	† 20. 3. 10.
			15. 12. 09	—	—	— 0,575	
21	Ph. A.	—	22. 9. 09	5,06	0,087	— 0,651	Ungeheilt entl. 19. 11. 09.
		Nephritis ohne Hydrops, ohne Urämie.					
22	G. S.	Granularatrophie	27. 10. 11	6,12	0,070	—	Gebess. entlassen 24. 11. 11.
23	E. F.	Nephr. par. et interst. u. Myodegen. cordis	17. 11. 09	8,12	—	— 0,626	† 18. 11. 09.
24	W.	Granularatrophie	5. 3. 09	8,00	0,039	— 0,606	Gebess. entlassen 11. 3. 09.
25	He.	do.	11. 4. 13	7,23	0,067	—	
			30. 4. 13	7,49	0,064	—	Gebessert entlassen.
26	Ho.	do.	7. 5. 13	8,84	0,053	— 0,569	Gebess. entlassen 9. 5 13.
27	Kl.	do.	19. 5. 13	7,14	0,086	—	Gebess. entlassen 24. 5. 13.
		Andere Erkrankungen.					
28	J. P.	Apoplexia sang. und chron. Nephritis	9. 9. 09	6,65	0,087	— 0,577	† 7. 10. 09.
29	K. H.	do.	8. 4. 10	8,72	0,073	— 0,698	† 10. 4. 10.
30	J. B.	do.	26. 10. 09	8,40	0,056	— 0,624	† 9. 11. 09.
31	A. K.	Stirnhirntumor, Nephritis chron.	8. 7. 10	7,53	0,051	— 0,563	† 20. 7. 10.
32	W. M.	Aortitis luet. Diabetes	7. 8. 11	6,34	0,084	— 0,693	† 15. 8. 11.
33	Sch.	Coma diabetic.	22. 3. 09	6,24	0,076	— 0,588	† 25. 3. 09.
34	Sch.	Streptokokkensepsis	2. 3. 09	7,75	0,080	— 0,560	† 4. 3. 09.
35	Ho.	Pneumonie	17. 5. 13	5,69	0,047	—	Geheilt.
36	Bö.	do.	17. 5. 13	6,89	0,098	— 0,605	† 18. 5. 13.
37	A. H.	Angina (Normalfall)	8. 4. 11	7,42	0,059	— 0,550	Geheilt.

Der Beurteilung des Reststickstoffgehalts lege ich die Zahlen von Hohlweg[1]) zugrunde. Dieselben sind im Mittel 0,051 pCt. für den Nierengesunden und 0,063–0,093 für den Nierenkranken (ohne Urämie). Werte, die darüber hinausgehen, sind also auch bei Nephritis als aussergewöhnliche zu bezeichnen[2]).

Die Tabelle lehrt zunächst, dass die Erhöhung des Reststickstoffs überall angetroffen wird, wo die Symptome der **asthenischen** Urämie vorhanden sind, also bei der reinen asthenischen Urämie (Gruppe I) und bei ihrer Mischung mit anderen Formen (Gruppe IV). Es ist nun verschiedentlich behauptet worden, dass auch bei nichturämischen Erkrankungen, insbesondere bei Apoplexie und Pneumonie, eine Erhöhung des Reststickstoffs im Blutserum gefunden wird.

Gegen diese Ansicht muss der Einwand erhoben werden, dass es bei vielen schweren Krankheitsbildern nicht leicht ist, das Bestehen

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1911. Bd. 104. S. 216.

2) Die Abweichungen von den Werten anderer Autoren beruhen auf Verschiedenheiten der Methodik.



urämischer Symptome auszuschliessen. Speziell die Erscheinungen der asthenischen Urämie sind, wie oben gezeigt wurde, oft sehr geringfügig, sie bestehen vielfach nur in geistiger und körperlicher Müdigkeit und können, wenn die Aufmerksamkeit nicht besonders auf diese Symptome gerichtet ist, leicht der Beobachtung entgehen. Aber auch bei gegenauester Beobachtung wird es nicht immer möglich sein, die Zeichen mancher schwerer Erkrankungen von einer etwa gleichzeitig bestehenden Urämie zu trennen, wenn — wie so oft — eine Nierenschädigung, sei es als Ursache, sei es als Folge der Erkrankung, mitbesteht. In den Fällen 18 und 19, in denen bei nachgewiesener grobanatomischer Hirnerkrankung eine mässige Erhöhung des Reststickstoffs bestand, glaubte ich mich auf Grund langdauernderder klinischer Beobachtung zur Annahme einer gleichzeitigen Urämie berechtigt. In dem einen Fall von Pneumonie (Fall 36 der Tabelle), in dem ein an die Grenze des Pathologischen reichender Wert des Reststickstoffs gefunden wurde, war die Blutuntersuchung zur Zeit eines sehr schweren Krankheitszustandes mit starken Delirien 9 Stunden vor dem Tode gemacht worden. Die Obduktion ergab neben einer ausgebreiteten croupösen Pneumonie das Bestehen einer schweren akut infektiösen Nephritis. Es kann also auch hier das Vorhandensein urämischer Symptome nicht ausgeschlossen werden. Bei den übrigen von mir untersuchten Fällen von Apoplexie und Pneumonie fand sich nie eine Erhöhung des Rest-N. Die Vermehrung des Rest-N ist also kein Symptom dieser ebensowenig wie anderer von mir untersuchter Erkrankungen. Ich muss also sagen, dass, soweit meine Erfahrung reicht, die Erhöhung des Rest-N in keinem Fall vorkommt, in dem das Bestehen einer asthenischen Urämie ausgeschlossen werden kann.

Es ist nun weiterhin von Hohlweg[1]) auf Grund entsprechender Untersuchungen die Ansicht ausgesprochen worden, dass die starke Erhöhung des Reststickstoffs, die er als charakteristisch für Niereninsuffizienz ansieht, nur in den letzten Lebenswochen eventl. -monaten vorkommt und dass daher bei Kranken, die an Niereninsuffizienz zugrunde gehen, der Wert des Rest-N um so grösser ist, je kürzer vor dem Exitus das zur Untersuchung verwendete Blut entnommen ist. Ich habe zur Beurteilung dieser Frage in obenstehender Tabelle jedesmal den Todestag der Kranken resp. die Tatsache eingetretener Besserung oder Heilung angegeben. Es ist danach zweifellos richtig, dass im Allgemeinen der Reststickstoff bis zum Tode immer mehr anwächst. Das begreift sich auch ohne weiteres, wenn man eine Sperrung der Nierenpassage für die Steigerung des Rest-N verantwortlich macht. Und ich stimme ferner auf Grund eigener (in obiger Tabelle nicht wiedergegebener) Untersuchungen Hohlweg zu, wenn er sagt, dass im allerersten Beginn der Urämie der Reststickstoff noch nicht erhöht ist. Untersucht man Nierenkranke, bei denen nur die Vorboten der asthenischen Urämie vorhanden sind, die also z. B. über Kopfschmerzen,

1) l. c.



zeitweise auftretendes Erbrechen, hier und da auch schon über Müdigkeit klagen, so findet man oft, wie auch ich bestätigen kann, keine wesentliche Erhöhung des Rest-N. Auf der anderen Seite aber zeigen meine Untersuchungen, dass ein hoher Wert des Rest-N nicht nur kurz vor dem Tode vorkommt. So fanden sich z. B. in Fall 4, der in Heilung übergegangen ist, auf der Höhe der urämischen Erscheinungen 0,283 pCt. Rest-N. Einen noch viel höheren Wert fanden Nobécourt, Milhit et Bidot[1]) bei einem in Heilung übergegangenen Fall (ebenfalls ein Kind!). Auch zeigt die Vergleichung der Werte bei verschiedenen Kranken, dass die Höhe des Rest-N mit zunehmender Nähe des Todes durchaus nicht in einfachen Beziehungen steht. — Nimmt man alle Erfahrungen zusammen, so ergibt sich, dass die Erhöhung des Reststickstoffs mit Regelmässigkeit nur bei dem ausgeprägten Symptomenkomplex der asthenischen Urämie gefunden wird. Ganz anders liegt aber die Sache bei den anderen Formen, bei der Krampfurämie und der psychotischen Urämie. In reinen Fällen dieser Gruppen wird die Erhöhung des Rest-N stets vermisst, auch wenn die Kranken an ihrer Urämie sterben (Fall 9). Diese Fälle verlaufen eben auch klinisch ganz anders. Ich glaube, dass durch diese Befunde, in denen ich mit Volhard[2]) übereinstimme, der vielfache Streit der Meinungen, ob die Ansammlung von Reststickstoff im Blut für die Urämie charakteristisch sei, der Klärung entgegengeführt würde. Die Erhöhung des Reststickstoffs ist nicht charakteristisch für die Urämie im allgemeinen, wohl aber für die asthenische Urämie in ausgebildeter Form. Aehnliches gilt — wenn auch nicht mit der gleichen Präzision — für die übrigen Untersuchungsmethoden, die auf eine Störung der äusseren Nierensekretion fahnden. Der osmotische Druck des Blutes war in allen Fällen von asthenischer und Mischurämie gesteigert, zuweilen in exzessiver Weise. Auch bei Kombination von Urämie mit Herderkrankungen des Gehirns war er vermehrt. Dagegen war er bei der Krampfurämie und der psychotischen Form ganz oder nahezu normal. Allerdings muss hier die Einschränkung gemacht werden, dass auch in manchen Fällen von Nephritis ohne Urämie und zuweilen bei anderen Erkrankungen eine Erhöhung des osmotischen Drucks angetroffen wird. Sie erreicht allerdings nur ganz ausnahmsweise so hohe Werte, wie sie bei der Urämie häufig sind. Die Ausscheidung der Stoffwechselschlacken, wie sie sich aus den Untersuchungen des Urins ergab, zeigte die gleiche Differenz zwischen asthenischer Urämie und den Formen II und III. Die Kochsalzbilanz, die nur in einem Teil der Fälle geprüft wurde, zeigte bei der asthenischen Urämie (und den Mischformen) eine deutliche Störung im Sinne einer Kochsalzretention, während sie bei der psychotischen und Krampfurämie normal war. In einem Falle (17) von gemischter Urämie wurde auch eine genaue Stickstoffbilanz aufgestellt und zeigte eine

1) Bull. de la soc. de pédiatr. de Paris. 1913. Bd. 15. S. 413.
2) 28. Kongress f. inn. Med. 1911. S. 318.



Störung im Sinne einer geringen Retention. Die Schlayerschen Methoden, die auf eine getrennte Prüfung der vaskulären und der tubulären Nierenelemente abzielen, wurden in einem Fall von psychotischer Urämie angewandt und ergaben ein normales Funktionieren beider Bestandteile.

Aus der Summe der Untersuchungen darf der Schluss gezogen werden, dass sich von den reinen Urämieformen die asthenische durch das Vorhandensein von Stoffwechselveränderungen auszeichnet, die auf eine mehr oder weniger vollständige Sperrung der Nierenpassage bezogen werden müssen, während bei der psychotischen und der Krampfurämie mit den derzeitigen Methoden eine Störung der äusseren Nierensekretion nicht kenntlich gemacht werden kann. Die klinische Absonderung der asthenischen Urämie von den übrigen Formen, die in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, stimmt also mit den Ergebnissen der Stoffwechseluntersuchungen gut überein.

Wie weit deckt sich nun die hier vorgetragene klinische Einteilung mit derjenigen anderer Autoren, insbesondere von Ascoli, den neben klinischen Beobachtungen auch experimentelle Ergebnisse und theoretische Ueberlegungen zur Trennung der Urämie in zwei Gruppen geführt haben? Betrachten wir zunächst die asthenische Urämie. Sie kommt am nächsten der „Harnvergiftung" Ascolis. Von den Symptomen der beiden Bezeichnungen decken sich untereinander: Geistige Schwäche (Schlafsucht und Indifferenz), körperliche Hinfälligkeit, Tod durch plötzliche Herzlähmung. Weniger sicher erscheint mir die von Ascoli angeführte „Periodizität" von Puls und Atmung mit meiner Einteilung vereinbar, weil ich sie öfters bei anderen Formen beobachtet habe. Soporöse und komatöse Zustände kommen nach Ascoli sowohl bei dieser Form wie beim „Nierensiechtum" vor. Ich möchte nach meinen Erfahrungen länger dauerndes Koma — soweit es nicht agonal ist — der asthenischen Form nicht zuzählen, ebensowenig Verworrenheit und Delirien. Im Gegensatz zu meinen Erfahrungen steht ferner die Angabe Ascolis, dass der Blutdruck bei der Harnvergiftung (im Gegensatz zum Nierensiechtum) Neigung zum Absinken zeigt. Ich habe nur in 2 Fällen (2 und 3) von asthenischer Urämie trotz zunehmender urämischer Symptome den Blutdruck etwas abfallen sehen. Es ist also zuzugeben, dass die Senkung des Blutdrucks bei dieser Form vorkommt. Aber sie ist kein regelmässiges Symptom. Denn in allen anderen Fällen von asthenischer Urämie (die der Harnvergiftung Ascolis sonst einigermassen entspricht), zeigte der Blutdruck dauernde Erhöhung ebenso wie bei den übrigen Urämieformen. Ich vermag also im Verhalten des Blutdrucks ein charakteristisches Merkmal zur Unterscheidung verschiedener Urämieformen nicht zu erblicken. Es bleibt demnach bestehen, dass ein wichtiger Teil der Symptome von Ascolis Harnvergiftung mit der hier als asthenische Urämie bezeichneten Form übereinstimmt. Ein anderer Teil der Sym-



ptome der „Harnvergiftung" entspricht dagegen dem Bild der psychotischen Urämie, muss also abgetrennt werden. Ascolis „Nierensiechtum" oder „renale Urämie" entspricht in der Symptomatologie ziemlich genau der hier „Krampfurämie" oder „epileptiforme Urämie" genannten Form, die auch schon von älteren Autoren als urämische Eklampsie oder ähnlich bezeichnet wurde, wenn man sie auch nicht gerade als verschiedene Erkrankung abgetrennt hat. Meine klinische Einteilung unterscheidet sich also von der Ascolis im wesentlichen durch die Abtrennung der psychotischen Form, die auch durch den Ausfall der Stoffwechseluntersuchungen berechtigt ist. In der gesonderten Betrachtung der psychotischen Form nähere ich mich der Auffassung Volhards. Volhard[1]) trennt Fälle, die mit intermittierendem Hinken, Weisswerden der Hände, Cheyne-Stokesschem Atmen, Hemianopsie, Aphasien, Seelenblindheit, halbseitigen Paresen, psychischen Störungen, Verwirrtsein, Grössen-, Vergiftungs-Wahnideen einhergehen, überhaupt von der Urämie ab, weil er dabei auf dem Obduktionstisch neben einer Nierensklerose eine Sklerose der Hirnarterien fand. Von den genannten Symptomen gehören die Folgen der Extremitätenarteriosklerose sicher nicht, Lähmungen der motorischen und sensiblen Zentren wahrscheinlich nicht hierher. Die psychischen Veränderungen dagegen decken sich mit denjenigen der psychotischen Urämie. Es ist nun für mich in der Tat überraschend gewesen, als sich bei der Einordnung meiner Krankengeschichten nach klinischen Gesichtspunkten heraustellte, dass die beiden psychotischen Urämien, die ad exitum kamen, eine ausgesprochene Arteriosklerose des Gehirns zeigten, während sie bei den meisten anderen Obduktionen fehlte. Auch der dritte derartige Kranke (Fall 11), der gebessert entlassen wurde, hat Zeichen von peripherer Atheromatose gezeigt, sodass bei der Aehnlichkeit der klinischen Symptome auch hier die Annahme einer Arteriosclerosis cerebri viel für sich hat[2]). Ich halte es daher für sehr wahrscheinlich, dass zwischen den Aeusserungen der psychotischen Urämie und der Verkalkung der Hirnarterien häufig ein Zusammenhang besteht. Ich möchte jedoch nicht soweit wie Volhard gehen, der sagt, dass diese Fälle als Folgen der Arteriosklerose des Gehirns und nicht als Intoxikationserscheinungen aufzufassen sind. Vielmehr halte ich diese Fälle für urämisch und glaube nur, dass die Arteriosklerose des Gehirns die höheren psychischen Zentren für die Schädigung durch urämische Noxen ganz besonders disponiert. Für meine von Volhard abweichende Auffassung sind mehrere Gründe massgebend. Erstens sind Symptome und Verlauf der reinen Hirnsklerose andere. Insbesondere der meist schleichende Beginn mit langsam progredientem Verlauf der Erscheinungen der Hirnsklerose findet sich nicht bei der psychotischen Urämie, deren Symptome meist plötzlich einsetzen, zwischen völliger Verwirrtheit und Klarheit

1) 28. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. Diskussionsbemerkung S. 319.

2) Vgl. Anmerkung S. 429.



schnell hin- und herschwanken und sogar für längere Zeit klinisch ausheilen können. Zweitens beobachten wir bei der psychotischen Urämie einen Parallelismus der psychischen Störungen mit den Besserungen oder Verschlimmerungen der Nephritis. Was weiter die von Volhard angeführten nervösen Ausfallserscheinungen wie halbseitige Paresen, Hemianopsie, etc. betrifft — sofern sie überhaupt hierher gehören — so finden wir diese bei einfacher Sklerose der Hirnarterien nur ausserordentlich selten ohne grobe Herderkrankung der Gehirnsubstanz, während eine solche bei Urämie fehlt. Endlich sei hervorgehoben, dass ich auch über einen Fall von psychotischer Urämie ohne Sklerose der Hirnarterien (Fall 12) verfüge und dass bei einem anderen Kranken (Fall 18) eine Nierensklerose und eine Sklerose der Hirngefässe mit zerebralen Erweichungsherden anatomisch gefunden wurde ganz entsprechend dem klinischen Bild, das die für Arteriosclerosis cerebri charakteristischen Ausfallsererscheinungen zeigte, während die bei der psychotischen Urämie sonst beobachteten Geistesstörungen fehlten. Aus diesen Gründen halte ich es für richtig, die beschriebenen Symptome als eine besondere psychotische Form zusammenzufassen und, wie das auch Lüthje, Curschmann, Bäumler und andere tun, der Urämie zuzuzählen, jedoch unter Anerkennung der von Volhard gefundenen Tatsache, dass sie vorwiegend solche Urämiker betreffen, die nebenher noch eine zerebrale Arteriosklerose haben.

In der bisherigen Besprechung ist einer grossen Zahl urämischer Symptome nicht oder nur nebenbei Erwähnung getan worden. Das geschah entweder, weil die betreffenden Symptome in den hier mitgeteilten Fällen nicht zur Beobachtung kamen oder weil es nicht gelungen ist, sie auf Grund des bisherigen Materials einer bestimmten Gruppe zuzuteilen. Es kann auch jetzt nicht jedes einzelne Symptom aus der ungeheuren Masse der bei Urämie beobachteten besprochen werden, aber einiger Hauptsymptome muss doch gedacht werden. Ich rechne das oft unerträgliche Hautjucken und den urinösen Geruch mit Wahrscheinlichkeit der asthenischen Urämie zu. Die urämischen Lähmungen (Hemiparesen, motorische Sprachstörungen etc.) dürften entsprechend der ähnlichen Lokalisation der Krampfurämie zugehören. Das Verhalten der Reflexe bei den verschiedenen Urämieformen bedarf noch eingehenderen Studiums. Veränderungen des Augenhintergrunds, Kopfschmerz, Flimmern vor den Augen, Schwindelgefühl, Erbrechen, Reizerscheinungen von seiten des Magendarmkanals und der serösen Häute scheinen bei allen Formen der Urämie vorkommen zu können. Ueber die von den verschiedenen Autoren beschriebene Amaurose, Farbenblindheit, Gehörstörung etc. habe ich keine Erfahrungen. Es bleibt somit noch eine ganze Reihe von Symptomen übrig, die wir noch nicht einfügen können und die, sofern die hier vorgeschlagene Einteilung zu Recht besteht, vielleicht die Aufstellung noch weiterer Urämiegruppen erforderlich machen werden.



Ein Ausflug in das theoretische Gebiet ist bei einer Besprechung von Urämiefragen nicht ganz zu vermeiden. Aus dem Vergleich der klinischen Einteilung mit den Ergebnissen der Stoffwechseluntersuchungen haben wir gesehen, dass eine Retention harnfähiger Substanzen mit Regelmässigkeit nur bei der ausgebildeten asthenischen Urämie vorkommt. Nur für diese Form könnte also die Retention bekannter Stoffwechselschlacken ursächlich in Betracht kommen.

Welche Substanz ist nun für die Entstehung der asthenischen Urämie verantwortlich zu machen? Es kann an dieser Stelle natürlich nur auf solche Substanzen eingegangen werden, die zum Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen gemacht worden sind, das ist das Kochsalz, die Gesamtmenge der osmotisch wirksamen Substanzen und der Reststickstoff. Das Kochsalz scheidet ohne weiteres aus, denn ein der asthenischen Urämie ähnlicher Symptomenkomplex ist durch einfache Kochsalzüberladung weder am Mensch noch am Tier je erzeugt worden. Die Erhöhung des osmotischen Druckes ist von manchen Seiten als Noxe aufgefasst worden. Es ist zweifellos nicht gleichgiltig für die Zellen, wenn das Medium, in dem sie leben, in so eingreifender Weise verändert wird, wie es eine Erhöhung des osmotischen Drucks bedeutet. Man hat besonders daran gedacht, dass eine Beziehung der osmotischen Drucksteigerung zur Entwicklung des Hirnödems vorhanden sei. Ob das überhaupt zutrifft, soll später erörtert werden. Hier ist nur darauf hinzuweisen (ganz unabhängig von der Frage nach der Bedeutung des Hirnödems für die Urämie überhaupt), dass gerade in den Fällen, in denen von manchen Seiten ein Hirnödem für die urämischen Symptome verantwortlich gemacht wird, also bei epileptiformen Krämpfen, psychotischen Störungen etc. (vgl. Fall 7—11), die Erhöhung des osmotischen Drucks fehlt. Ferner kommt die Erhöhung des osmotischen Drucks doch gar zu häufig bei nichturämischen Erkrankungen vor. Wir können dieses Symptom also vorderhand nicht zur Erklärung heranziehen. Am deutlichsten spezifisch für die asthenische Urämie ist die Retention stickstoffhaltiger Substanzen. Diese Substanzen sind denn auch schon häufig als Träger der urämischen Giftwirkung angesprochen worden. Beschränkt man diese Anschauung auf die asthenische Urämie, so kommt ihr zweifellos eine gewisse Berechtigung zu. Die Vermehrung des Reststickstoffs erfolgt, wie Hohlweg[1]) u. a. nachgewiesen haben, fast ausschliesslich durch eine starke Zunahme des Harnstoffs, der in solchen Fällen etwa 80 pCt. des Gesamtrest-N ausmacht, und durch ein geringes Anwachsen der Aminosäurefraktion. Wie hier oft hervorgehoben wurde, sind die Hauptsymptome der asthenischen Urämie die Schlafsucht, die psychische Indifferenz und die körperliche Müdigkeit und Hinfälligkeit. Die Versuchung, diese Symptome mit einer Vermehrung des Harnstoffs im Blut in Zu-

1) l. c.



sammenhang zu bringen, liegt sehr nahe, wissen wir doch, dass dem Harnstoff eine schlafmachende Wirkung zukommt. Es ist gegen die ursächliche Bedeutung des Harnstoffs eingewandt worden, dass er in den Konzentrationen, die hier in Betracht kommen, nicht giftig ist. Zahlreiche Versuche, namentlich aus älterer Zeit, haben gezeigt, dass man recht erhebliche Mengen von Harnstoff selbst bei abgesperrten Ureteren oder nach Nierenexstirpation injizieren kann, ohne dass Urämie auftritt. Ob allerdings bei diesen Versuchen dem Unterschied in dem Symptomenbild der verschiedenen Urämien Rechnung getragen wurde, mag bezweifelt werden. Und derselbe Zweifel ist denjenigen Autoren gegenüber angebracht, die angeben, bei tagelanger Harnsperre mit starker Vermehrung des Reststickstoffs keine urämischen Symptome gesehen zu haben, die aber nicht mitteilen, was sie unter urämischen Symptomen verstehen, die insbesondere dem Vorhandensein der speziell für die asthenische Urämie charakteristischen Erscheinungen nicht die genügende Aufmerksamkeit geschenkt haben. So wird beispielsweise oft behauptet, dass bei der Sublimatniere viele Tage dauernde Anurie ohne Urämie bestehen kann. Was unter urämischen Symptomen zu verstehen ist, wird dabei gewöhnlich nicht angegeben. In den Fällen von Sublimatniere, die ich zu sehen Gelegenheit hatte, war das Symptom der Schläfrigkeit und der körperlichen Hinfälligkeit stets vorhanden und auch der Tod erfolgte stets nach dem Typus der plötzlichen Herzlähmung, genau wie bei der asthenischen Urämie. Dennoch erscheint die ätiologische Rolle des Harnstoffs als solchen keineswegs gesichert. Denn wenn auch in den ausgebildeten Fällen von asthenischer Urämie der Harnstoff (resp. Reststickstoff) stets vermehrt gefunden wird, so ist doch, wie schon oben bemerkt wurde, in den allerersten Stadien der Erkrankung, in denen man nur vorübergehenden Kopfschmerz, zuweilen auftretendes Erbrechen, aber auch hier und da schon einen leichten Grad von Schlafsucht findet, resp. aus den Angaben der Kranken entnimmt, eine Erhöhung des Reststickstoffs meist nicht nachweisbar. Diese tritt vielmehr gewöhnlich erst zu einem späteren Zeitpunkt ein. Wir können aber für die Vorboten der Urämie schwerlich etwas anderes verantwortlich machen, als für die ausgeprägten Erscheinungen der gleichen Krankheit. Einfache und direkte Beziehungen der Harnstoffüberladung zur asthenischen Urämie können also nicht angenommen werden.

Man muss hier jedoch noch folgenden Ueberlegungen Raum geben. Wir bestimmen im Blutserum den Reststickstoff oder den Harnstoff, aber wir bestimmen nicht die Verbindung, in welcher er sich befindet. Wir wissen aber, dass es eine grosse Anzahl Verbindungen gibt, die einen Harnstoffkern enthalten — ich nenne nur das Veronal, Proponal, Adalin, Bromural —, die in viel kleinerer Dosis als der Harnstoff selbst eine hypnotische Wirkung haben. Es ist sehr wohl vorstellbar, dass ein Teil des Harnstoffs bei der Urämie in irgend einer Bindung im Blut kreist, von der schon minimale Mengen zur Hervorrufung der geschilderten



Symptome genügen. Wenn wir annehmen, dass nicht dem ganzen Harnstoff des Blutes, sondern nur einem geringen in bestimmter Bindung vorhandenen Anteil desselben die urämiemachende Wirkung zukommt, so würden wir es verstehen, dass wir in manchen Fällen bei den Vorboten der Urämie diese Substanzen an der prozentualen Menge des Gesamtharnstoffs noch nicht erkennen und dass überhaupt zwischen der Menge des retinierten Harnstoffs und der Schwere und dem Grade der asthenischen Urämie keine einfache Proportion besteht. Mit dieser Annahme aber gelangen wir bereits in das Reich der Hypothese. Wir beschuldigen nicht mehr das, was der Versuch bei der ausgebildeten asthenischen Urämie ergibt, nämlich die Harnstoffvermehrung als eigentliche Ursache, sondern wir vermuten nur, dass innerhalb der Harnstofffraktion Körper von besonderer Giftigkeit vorhanden sind. Die gleiche Vermutung aber könnte — wenn auch nicht mit so guten Wahrscheinlichkeitsgründen —, für andere stickstoffhaltige oder sogar auch für stickstofffreie Substanzen aufgestellt werden. Mit Sicherheit kann also aus der Stickstoffüberladung des Blutes ebenso wie aus anderen Anzeichen nur die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei der ausgebildeten asthenischen Urämie etwas retiniert wird. Dass innerhalb der retinierten Substanzen, besonders innerhalb der Harnstofffraktion die Noxe sich befindet, kann nur vermutet werden.

Wenn wir hiermit für die asthenische Urämie eine wenigstens in gewissem Sinne positive Unterlage haben, so können wir für die anderen Urämieformen mit Sicherheit nur Negatives sagen.

Bei den seltenen reinen Fällen von Krampfurämie und psychotischer Urämie fehlt das Symptom der Schläfrigkeit, Hinfälligkeit usw., und es fehlt jede erkennbare Retention harnfähiger Substanzen. Theoretisch kann man zwar noch immer den Einwand erheben, dass auch hier die schädliche Substanz infolge einer Ausscheidungsstörung der Niere im Körper zurückgehalten werde, dass sie sich aber unserem Nachweis bisher entziehe. Wenn dieser Einwand auch nicht absolut zu widerlegen ist, so hat er doch sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Es ist zweifellos viel wahrscheinlicher, für diese Formen die Ursache in einer Störung zu erblicken, die mit der äusseren Nierensekretion nichts zu tun hat. Ob es sich nun um eine quantitative Veränderung der (hypothetischen) inneren Nierensekretion oder um die Neubildung einer giftigen Substanz in der erkrankten Niere oder um eine Beeinflussung des Stoffwechsels an anderen Orten handelt, darüber kann zurzeit noch nichts ausgesagt werden. Die von Ascoli im Tierexperiment gefundenen und neuerdings von Lüdke und Schüller[1]) bestätigten Nephrolysine bieten zweifellos besonderes

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 108. S. 584.

Interesse. Wenn man Serum von Kaninchen, die mit verriebener Hundeniere vorbehandelt sind, Hunden subkutan oder intravenös injiziert, so bekommen die Tiere eine richtige Nephritis und magern ab. Die intradurale Injektion des Serums bewirkt bei Hunden Krämpfe, Koma und baldigen Exitus. Neben diesen „Heteronephrolysinen" konnten Lüdke und Schüller beim Tier auch Iso- und Autonephrolysine erzeugen. Beim urämischen Menschen dagegen ist die Existenz von Nephrolysinen bisher nicht eindeutig nachgewiesen. Ganz ähnlich liegt die Frage für die blutdrucksteigernde Substanz der Niere (Renin), die bisher nur im Tierexperiment von Tigerstedt und Bergmann[1]), Bingel und Strauss[2]), sowie von Bingel und Claus[3]) nachgewiesen wurde. Auch die interessanten Versuche, eine abnorme Säuerung des Blutes von Urämischen darzutun [Straub und Schlayer[4])], müssten noch durch direkte Blutreaktionsbestimmungen gestützt werden. Ueber den einwandfreien Befund einer neugebildeten Substanz beim Menschen, der die urämischen Symptome erklären würde, verfügen wir also zurzeit noch nicht. Die Ansätze, die nach dieser Richtung vorhanden sind, z. B. Ascolis Nephrolysine, würden auch nur einen Teil der Erscheinungen bei der Krampfurämie erklären. Für die Symptome der psychotischen Urämie dagegen, die wahrscheinlich durch eine zerebrale Arteriosklerose begünstigt werden, kennen wir bisher keine Substanz, auch nicht im Tierversuch, die als Noxe angeschuldigt werden könnte, wie ja das Studium dieser Erkrankung aus naheliegenden Gründen wohl nur am Menschen selbst erfolgen kann. Ebenso können eine ganze Anzahl in die vorliegende Zusammenstellung nicht eingereihter Symptome ätiologisch vorderhand nicht erklärt werden. Es ist eben bei den Formen von Urämie, die nicht auf retinierte Produkte des Stoffwechsels bezogen werden können, die Vielfältigkeit der möglichen Ursachen eine noch weit grössere. Es kann somit für diese Formen der Urämie nur der negative Schluss gezogen werden, dass die schädliche Substanz wahrscheinlich nicht durch eine Störung der Nierenpassage direkt oder indirekt erzeugt wird. Für die Mischformen der Urämie ist es wahrscheinlich, dass die beiden Arten denkbarer Ursachen zusammentreffen und in ihrer Wechselwirkung wohl auch die Veranlassung sind, dass jedes einzelne Symptom der Krankheit so oft in atypischer Weise auftritt.

Eine kurze Wiedergabe der vorstehenden Anschauungen in Form von Schlusssätzen findet sich am Ende des III. Teiles.

1) Skand. Arch. f. Physiol. 1898. Bd. 8.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 96. S. 476.
3) Ebenda. 1910. Bd. 100. S. 412.
4) Münchener med. Wochenschr. 1912. Bd. 59. S. 569.

XXXI.

Zur Klinik und Einteilung der Urämie.[1]

Von

Dr. **Emil Reiss,**

Oberarzt der med. Klinik am städt. Krankenhause zu Frankfurt a. M.

III. Teil: Urämie und Wasserhaushalt.

Wie in der Einleitung zum ersten Teil dieser Arbeiten ausgeführt wurde, habe ich versucht, Anhaltspunkte für die Beziehungen der Flüssigkeitsausscheidung zur Urämie zu gewinnen[2]). Ich habe deshalb neben den übrigen Untersuchungen den Eiweissgehalt des Blutserums (nach Kjeldahl) bestimmt, der uns ein umgekehrtes Bild von dessen Wassergehalt gibt. Der normale Eiweissgehalt des menschlichen Blutserums, nach der Kjeldahlschen Stickstoffbestimmung berechnet, bewegt sich in runden Ziffern zwischen 6 und 8 pCt. (Die Zahlen sind niedriger als bei der Berechnung aus dem refraktometrischen Wert.) Aus Tabelle VI der vorausgehenden Arbeit (S. 441) geht hervor, dass nur in drei Fällen (10, 15, 19) von Urämie eine geringe und nur in einem Fall (3) eine deutliche Verdünnung des Blutserums zur Beobachtung kam. Bei allen übrigen Fällen entsprach die Eiweisskonzentration des Blutserums völlig der normalen oder ging sogar darüber hinaus (Fälle 9, 18). Diese Tatsache wird besonders sinnfällig, wenn wir zum Vergleich Fälle von Nephritis ohne Urämie heranziehen, die mit stärkeren Oedemen einhergehen. In solchen Fällen beobachteten wir ein Heruntergehen der Eiweisskonzentration unter 4 pCt. (Fall 20), während der niedrigste Wert, den wir bei der Urämie jemals gemessen haben, über 5 pCt. betrug. (Die Häufigkeit ausserordentlich niedriger Eiweisskonzentrationen bei Nephritis mit Oedemen wurde von mir und anderen mit Hilfe der refraktometrischen Methode eingehend dargelegt[3]). Diese auffallende Tatsache stimmt mit anderen Beobachtungen überein. Es ist bekannt, dass gerade die Formen von Nephritis, die nicht zu Oedembildung neigen, sehr häufig zur Urämie führen und dass umgekehrt urämische Erscheinungen beim Vorhandensein ausgebreiteter Oedeme selten sind. Auch in fast allen oben besprochenen Fällen von Urämie fehlte ein irgendwie erheblicher Hydrops. Es ist ferner eine alte Beobachtung, dass mit dem Verschwinden der Oedeme und dem Einsetzen einer grossen Harnflut zuweilen die Urämie eintritt. Auch hierfür

1) Vgl. diese Zeitschr. Bd. 80. S. 97 u. 424.

2) Vgl. auch Reiss, 26. Kongress f. inn. Med. 1909. S. 150.

3) Vgl. Reiss, Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913. Bd. 10. S. 603 ff.



bieten die mitgeteilten Beobachtungen Bestätigungen. Es ist ferner an dieser Stelle zu erwähnen, dass die völlige Anurie, bei der also nicht nur feste Bestandteile, sondern auch Wasser im Körper zurückgehalten wird, unter Umständen länger vertragen werden kann als die Ausscheidung mässiger Mengen eines sehr diluierten Urins. Alle diese Tatsachen weisen darauf hin, dass bei der Urämie im allgemeinen eine erhebliche Wasserretention nicht stattfindet. Man muss wohl einen Zusammenhang dieser Beobachtungen annehmen, mindestens in der Form, dass durch die mangelhafte Verdünnung der Körpersäfte das Auftreten der Urämie begünstigt wird. Wir wissen, dass beim normalen Organismus Aderlässe, intravenöse Flüssigkeitsdarreichung usw. zu erheblichen Blutverdünnungen Anlass geben. Bei Urämie ist es sehr schwer, durch diese Massnahmen eine erhebliche Blutverdünnung von längerer Dauer zu erzielen (vgl. z. B. Fall 1). Wir wissen ferner, dass die Körpersäfte des normalen Organismus an einem bestimmten osmotischen Druck mit grosser Zähigkeit festhalten. Bei schwerer Nephritis und insbesondere bei Urämie geht dieses Vermögen verloren, der osmotische Druck des Blutes steigt. Es ist für die hier angestellten Ueberlegungen gleichgültig, ob diese Steigerung des osmotischen Drucks durch Zunahme anorganischer oder organischer Moleküle bzw. Ionen bedingt ist. Sie beweist jedenfalls, dass die Körperzellen das Vermögen verloren haben, den normalen osmotischen Druck aufrecht zu erhalten. Die Bedeutung der im Vorstehenden dargelegten Beobachtung, dass bei der Urämie der Wassergehalt des Blutserums nicht herabgesetzt, sondern normal oder sogar erhöht ist, ergänzt und erweitert die Tatsache der Steigerung des osmotischen Drucks. Sie beweist, dass die Steigerung des osmotischen Drucks daher rührt, dass mit der Retention gelöster Substanzen nicht eine adäquate Retention von Wasser einhergeht. Der normale Organismus würde bei etwa eintretender Retention osmotisch wirksamer Substanzen, wie wir sie bei Urämie beobachten, die Schädlichkeit, die dadurch bedingt wird, wettmachen durch eine gleichzeitige Retention grösserer Wassermengen. Der urämische Organismus hat diese Fähigkeit verloren. Um sich ein Bild von dem Mechanismus, der hierbei mitspielt, zu machen, muss auf die Betrachtung der einzelnen Zelle zurückgegriffen werden. Wir wissen, dass isolierte pflanzliche wie tierische Zellen durch Aenderungen der Ionenkonzentration ihrer Umgebung in einer Weise verändert werden (Plasmolyse, Schrumpfung bzw. Platzen der roten Blutkörperchen usw.), die mit der Fortdauer des Lebens nicht verträglich ist. Die im Verband eines lebenden Organismus stehenden Zellen müssen Abwehrvorrichtungen gegen solche Aenderungen besitzen. Denn der Anlass zu Veränderungen der Ionenkonzentration ist z. B. beim Menschen jeden Augenblick gegeben, um nur das Gröbste zu erwähnen, beim Wassertrinken, Essen, Schwitzen, bei Muskelarbeit usw. Wir können uns die Abwehrvorrichtungen, welche die Zellen oder bestimmte Zellgruppen hiergegen haben müssen, nicht gut anders vorstellen als durch die Auslösung

eines reflektorischen Mechanismus, der die mit der Aufnahme und Abgabe von Wasser beauftragten Körperorgane zu einem entsprechenden Mehr oder Minder ihrer Leistungen veranlasst. Für die Zelle des urämischen Organismus muss aus den angeführten Gründen angenommen werden, dass sie die Fähigkeit zur Auslösung dieses Vorgangs mehr oder minder vollständig verloren hat. Sie reagiert nicht mehr in normaler Weise auf Konzentrationsänderungen in ihrer Umgebung und lässt es daher geschehen, dass der osmotische Druck ihrer Umgebung und wahrscheinlich auch ihres eigenen Innern dauernd verändert wird. Diese Ausführungen sollen natürlich nur eine Erklärungsmöglichkeit für die beobachteten Tatsachen darstellen. Die Tatsachen selbst können dahin zusammengefasst werden, dass bei der Urämie die normalen Beziehungen zwischen der Konzentration des Wassers und der gelösten Substanzen im Körper verloren gegangen sind oder — um eine von Krehl eingeführte Ausdrucksweise zu gebrauchen —, dass die Korrelation zwischen Wasser und gelösten Substanzen bei Urämie gestört ist. Dass hierdurch die Konzentration der bekannten und unbekannten toxischen Stoffe erhöht, bzw. ihrer Verminderung entgegengearbeitet wird, ergibt sich von selbst. Demgemäss muss diese Korrelationsstörung auch den Eintritt der Giftwirkung begünstigen bzw. beschleunigen. Sie dagegen als direkte Ursache bestimmter Erscheinungen anzusprechen — etwa durch Erzeugung des seit Traube oft beschriebenen und oft bekämpften Hirnödems —, dafür liegen zur Zeit keine genügenden Anhaltspunkte vor. Es ist dieser Störung also eine Bedeutung für die Urämie zuzuschreiben in dem Sinne, dass sie zwar nicht die Ursache der toxischen Erscheinungen abgibt, aber doch deren Auftreten zu einem bestimmten Zeitpunkte auslösen oder begünstigen kann.

Schlusssätze zu Teil I bis III.

Der Versuch einer klinischen Einteilung der Urämie führt zur Aufstellung von drei Einzelformen und einer Mischform.

1. Die **asthenische Urämie** ist klinisch charakterisiert durch Schlafsucht und Indifferenz, körperliche Müdigkeit und Hinfälligkeit, plötzlichen Herztod. Die Ausscheidung von Kochsalz, Stickstoff usw. durch den Urin ist gestört. Im Blut findet sich eine Erhöhung des Reststickstoffs und des osmotischen Drucks. Es ist wahrscheinlich, dass die Retention harnfähiger Substanzen, vielleicht solcher der Stickstofffraktion mit den Symptomen dieser Urämieform in irgendeiner Beziehung steht.
2. Die **Krampfurämie oder epileptiforme Urämie**[1]) ist ausgezeichnet durch das mehr oder weniger häufige Auf-

1) NB. Der Verfasser ist sich wohl bewusst, dass für die Formen 2 und 3 der Name Urämie keine sprachliche Berechtigung hat. Doch ist das Wort als klinischer Begriff zu sehr in den allgemeinen Gebrauch übergegangen, um ohne weiteres ausgeschaltet werden zu können.



treten von Krampfanfällen, die denen bei genuiner Epilepsie ausserordentlich ähnlich sind. Wahrscheinlich gehören zu dieser Form auch Lähmungen der Sprache, der Extremitäten usw. Die äussere Nierensekretion ist völlig intakt, demgemäss sind auch die Resultate der Blutuntersuchung normale. Die Stoffe, welche diese Urämieform hervorrufen, sind also nicht durch mangelhaftes Ausscheidungsvermögen der Nieren zurückgehalten. Ueber ihren Entstehungsort und ihre Natur können vorderhand nur Mutmassungen angestellt werden.

3. Die **psychotische Urämie**[1]) ist gekennzeichnet durch das Vorherrschen psychischer Veränderungen, in erster Linie starker Verwirrtheit, Wahnvorstellungen und Sinnestäuschungen, ferner auch tiefem (nicht nur agonalem) Koma. Diese Zustände sind meist flüchtiger Natur. Auch bei dieser Form sind Retentionen normaler Stoffwechselprodukte nicht nachweisbar, Entstehung und Art der toxischen Substanzen sind unbekannt. Die in vielen dieser Fälle anatomisch nachgewiesene Sklerose der Gehirnarterien ist als ein Moment zu betrachten, das diese Form der Störungen begünstigt.
4. Die **Mischformen** setzen sich zusammen aus allen bei den einzelnen Gruppen vorkommenden Symptomen, oft in wenig typischer Art. Für ihre Entstehung kommt die Summe aller denkbaren Ursachen in Betracht. Sie stellen wahrscheinlich die Mehrzahl aller Urämien dar, da reine Fälle der Gruppen 1 bis 3 relativ selten sind.

Einige der bei der Urämie vorkommenden Erscheinungen sind in dieser Einteilung noch nicht untergebracht, so dass möglicherweise noch andere Gruppen umschrieben werden können.

In der Mehrzahl der Fälle von Urämie lag die am Eiweissgehalt (nach Kjeldahl) gemessene Konzentration des Blutserums innerhalb oder über der Norm, auch dann, wenn durch grosse Flüssigkeitszufuhr, Aderlass usw. eine Verdünnung erstrebt worden war. Hieraus geht im Zusammenhang mit anderen experimentellen und klinischen Ergebnissen hervor, dass bei der Urämie die normalen Beziehungen zwischen Wasser und gelösten Substanzen gestört sind. Dem Urämiekranken fehlt die Fähigkeit einer zweckentsprechenden Verdünnung seiner Körpersäfte. Dieser Störung kommt eine Bedeutung als auslösendes Moment der urämischen Erscheinungen zu.

1) Vgl. die Fussnote auf voriger Seite.



XXXII.

Aus der I. med. Klinik der Kgl. Charité (Direktor: Geh.-Rat His).

Versuche über die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch die Sekrete der Drüsen mit innerer Sekretion.

Von

Prof. Dr. **Fleischmann** und Dr. **Salecker.**

Trotz zahlloser Erklärungsversuche, die über das Wesen und die Entstehung der Gicht und über die Veränderungen des Purinstoffwechsels bei dieser Krankheit gegeben worden sind, scheint im gegenwärtigen Augenblick die Lösung der Frage schwieriger denn je. Immerhin hat die Forschung auf diesem Gebiete gerade in den letzten Jahren uns wenigstens insofern gefördert, als sie uns zeigte, dass der Purinstoffwechsel des menschlichen Organismus ein ausserordentlich komplizierter Prozess ist, und dass jede einseitig-schematische Betrachtung jenes Stoffwechselprozesses und seiner Veränderungen bei der Gicht unmöglich dem wahren Sachverhalt gerecht werden kann. Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die zahlreichen Probleme, die sich eröffnet haben, zu erörtern, sondern wir wollen durch die Mitteilung von Versuchsresultaten praktische Mitarbeit leisten.

Seit etwa zwei Jahren haben wir — im Beginn unserer Arbeit in Gemeinschaft mit Tachau — den Einfluss der Sekrete der Drüsen mit innerer Sekretion auf den Purinstoffwechsel studiert. Es lagen beim Beginn unserer Untersuchungen über Beziehungen der Blutdrüsen zum Purinstoffwechsel nur die ohne Protokolle mitgeteilten Befunde von Falta und Priestley[1]) vor, die sich auf das Pituitrinum infundibulare bezogen. Während unserer Bearbeitung erschien die Mitteilung von Falta und Nowasczinski[2]) „Ueber die Harnsäureausscheidung bei Erkrankungen der Hypophyse" und ganz neuerdings die Mitteilung von Falta[3]) über den Einfluss des Adrenalins auf die Allantoinausscheidung beim Hunde.

Wir haben uns auf den Tierversuch beschränkt und als Versuchstier den Hund benutzt, der unserer Ansicht nach für alle auf den Purinstoffwechsel bezüglichen, experimentell zu lösenden Fragen am besten

1) Wiener klin. Wochenschr. 1909.
2) Berliner klin. Wochenschr. 1912. Bd. 49. S. 1781.
3) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 15. H. 2.



geeignet ist. Durch Salkowski[1]), Minkowski[2]) und spätere zahlreiche Untersucher wissen wir, dass beim Hunde nach Zufuhr von Harnsäure und Purinbasen die Allantoinausscheidung ausserordentlich ansteigt. Mit verbesserter Methodik haben dann Wiechowski[3]) und nach ihm Schittenhelm[4]) zeigen können, dass subkutan oder per os zugeführte Purinbasen so gut wie quantitativ als Allantoin ausgeschieden werden. Neben der Allantoinvermehrung im Urin nach Darreichung von Purinbasen in der Nahrung ist, wie auch unsere Versuche erweisen werden, eine Vermehrung der Harnsäure und Purinbasen nur unerheblich. Beim Menschen liegen bekanntlich die Verhältnisse viel unklarer, da hier nach Aufnahme purinhaltiger Nahrung nur ein Teil, und zwar ein individuell ausserordentlich wechselnder Teil der berechneten Menge als Harnsäure im Urin erscheint. Ueber den nicht ohne weiteres auffindbaren Teil der verfütterten Purinbasen steht zur Diskussion, ob er als Harnstoff erscheint (frühere Annahme von Brugsch und Schittenhelm), oder ob er in einer uns vorläufig unbekannten Weise abgebaut wird [Frank und Przedborski[5])]. Nach neueren noch zu bestätigenden Versuchen von Rosenberg[6]), der bei der Durchblutung von Hundelebern eine Anreicherung der Durchströmungsflüssigkeit an Harnsäure fand, könnte, einen analogen Mechanismus beim Menschen vorausgesetzt, für den fehlenden Teil an eine Depotbildung in der Leber oder in einem anderen Organe gedacht werden. Für eine derartige Depotbildung werden auch Versuche bei Kaninchen herangezogen [Michaelis[7])], bei denen eine Steigerung der Allantoinausscheidung nach Verletzung einer Stelle am Boden des IV. Ventrikels (Allantoinstich) eintrat; die Vermehrung des Allantoins soll auf einer auf nervösem Wege zustande kommenden Mobilisierung von Vorstufen des Allantoins beruhen. Zur Klärung der Allantoinstich-Versuche wäre nachzuweisen, dass die Allantoinvermehrung nicht etwa auf einer Ausschwemmung durch vermehrte Diurese beruht, die in mehreren Versuchen, wenn auch nicht quantitativ bestimmt, so doch als vorhanden angegeben wird. Eigene Versuche haben uns jedenfalls gezeigt, dass eine Vermehrung der Diurese zu einer beträchtlichen Mehrausscheidung von Allantoin, beim Hunde wenigstens, führen kann.

Neben der speziellen Bedeutung unserer Versuche für das gestellte Thema sind unsere Untersuchungen auch insofern von Wert, als bisher nur relativ sehr wenige Allantoinstoffwechselversuche (im wesentlichen nur von Wiechowski und Schittenhelm und seinen Schülern) ausgeführt

1) Bericht der Deutschen chem. Gesellsch. Bd. 9. 1876.
2) Arch. f. exper. Path. Bd. 41.
3) Hofmeisters Beiträge. 1907. Bd. 9.
4) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 62 u. 66.
5) Arch. f. exper. Path. 1912. Bd. 68.
6) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. Bd. 14. S. 245.
7) Ebenda. S. 255.



sind, offenbar wegen der an sich schwierigen und zeitraubenden Methodik der Allantoinbestimmung im Harn.

Wir haben unsere Versuche teils an Tieren im Stickstoffgleichgewicht, teils an hungernden Tieren durchgeführt. Wir glauben, auch in Zukunft im allgemeinen doppelte Reihen bei derartigen Untersuchungen durchführen zu sollen. Stellt sich einerseits ein Tier im Hunger gewöhnlich schon nach einigen Tagen auf Stickstoffgleichgewicht ein, so kann man doch stets derartigen Versuchen entgegenhalten, dass sie unter unphysiologischen Verhältnissen durchgeführt sind. Die Resultate an Hungertieren können umsomehr als nicht einzig und allein ausschlaggebend angesehen werden, wenn, wie es zurzeit beim Purinstoffwechsel der Fall ist, mit Depotbildung und dem Verbrauch jener Depots im Hunger gerechnet werden muss.

Eine Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch die Produkte der Drüsen mit innerer Sekretion haben wir durch die einmalige oder mehrmalige Zufuhr jener Substanzen, für die Schilddrüse durch die Exstirpation derselben zu ergründen gesucht. (Exstirpationsversuche der Hypophyse an jungen Hunden und gut durchgeführte Stoffwechselversuche an solchen operierten Tieren sind uns bisher trotz grosser Mühe noch nicht gelungen.)

Zur Injektion haben wir bisher verwandt:

1. Als Produkt des hinteren Lappens der Hypophyse Pituitrinum infundibulare von Parke, Davis & Co., und zwar das neuerdings im Handel befindliche stärkere Präparat, von dem 1 ccm = 0,2 g wirksamer Substanz enthält; in einigen Versuchen Pituglandol von Hoffmann — La Roche.
2. Als Produkt der Nebenniere das Adrenalinum syntheticum Höchst.
3. Als Produkt der Schilddrüse Jodothyrin sodalöslich von den Vereinigt. Fabr. Friedr. Beyer, Elberfeld.
4. Als Produkt der Epithelkörperchen das 10 proz. Paraglandol von Hoffmann-La Roche.

Zur Verfütterung von Purinkörpern benutzten wir das hefenukleinsaure Natrium von Boehringer Söhne. Bei der Berechnung der im hefenukleinsauren Natrium enthaltenen Purinbasen und des gesamten Stickstoffs stützten wir uns auf die Angaben von Kowalewsky (Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 69). Danach enthält das Präparat 16,1 pCt. Gesamt-N und etwa 8 pCt. Purin-N.

Die Hunde selbst wurden mit Milch, gekochten Kartoffeln und Roggenkleie purinfrei ernährt und in die eigentliche Versuchsperiode erst dann eingetreten, wenn hinreichend lang Stickstoffgleichgewicht eingetreten war. Nicht immer ist dieser Zeitpunkt, wie allen Untersuchern, die derartige Versuche vorgenommen haben, bekannt sein dürfte, schnell zu erreichen. Auch ohne, dass irgendwelche Krankheitszeichen vorhanden sind, schwankt bei durchaus gleichbleibender Ernährung die Stickstoffausscheidung in manchmal erheblichem Grade. Gleichmässiger ist im allgemeinen die Allantoinausscheidung, die auch bei monatelanger purin-



freier Ernährung eine gewisse, im Vergleich zu gemischter Ernährung nicht niedrige Höhe beibehält. Eine derartige Konstanz der „endogenen“ Allantoinausscheidung, wie sie für den Menschen für die Harnsäure immer wieder betont wird, zuletzt von Faustka[1]), können wir für die Allantoinausscheidung allerdings nicht aufstellen. Jedenfalls müssen derartige Versuche, bei denen nach monatelanger purinfreier Ernährung immer noch ansehnliche Mengen Allantoin ausgeschieden werden, dazu führen, der synthetischen Entstehung der Purinkörper eine erheblichere Rolle zuzuschreiben. Unserer Ansicht nach wird die Bedeutung der Synthese von deutschen Autoren viel zu gering bewertet [vgl. die Versuche von Graham und Poulton[2])].

Die quantitative Bestimmung des Allantoins im Harn wurde nach Wiechowski durchgeführt, Harnsäure und Purinbasen nach Krüger und Schmidt bestimmt. In der Regel erfolgte die Untersuchung im 24stündigen Harn, nur ausnahmsweise wurde der Harn in 48stündigen Perioden gesammelt und untersucht.

Wir gehen zur Mitteilung der Versuchsprotokolle über.

I. Versuche mit Verfütterung von 10 g Nukleinsäure bei normalen Tieren, als Kontrollversuche.

Versuch XX. Hund, schwarz-weiss gefleckt. Im Versuch seit 6. 11. 12. Purinfrei ernährt.

Datum 1912	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Gewicht kg	
9. 11. 10. 11.	} je 1000	5,2	0,264	Spuren	0,012	9,6	
11. 11. 12. 11.	} je 1000	4,9	0,252	Spuren	0,028	9,65	
13. 11. 14. 11.	} je 900	5,4	0,266	0,006	0,012	9,62	
15. 11.	1000	**6,45**	**0,651**	**0,048**	0,016	9,64	+10 g nukleinsaures
16. 11.	1000	**6,1**	**0,412**	0,007	0,014	9,65	Natron.
17. 11.	1100	5,6	0,202	0,008	0,02	9,7	
18. 11.	1400	6,25	0,294	0,01	0,12	9,65	

Von den zugeführten 0,7 g Purinbasen-N erscheinen an den beiden folgenden Tagen 0,55 g als Allantoin-N, 0,04 g als Harnsäure-N.

Versuch XIX. Hund, schwarz-gelb. Im Stoffwechselversuch seit 24. 9. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
25. 9.	1000	3,492	0,354	5,120	80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch,
26. 9.	1000	3,126	0,315	5,100	50 g gekochte Kartoffeln.
27. 9.	750	3,465	0,359	5,120	
28. 9.	**1200**	**6,031**	**0,867**	5,130	+ 10 g nukleinsaures Natron.
29. 9.	800	**4,782**	**0,582**	5,140	
30. 9.	700	2,597	0,279	5,135	
1. 10.	750	3,664	0,365	5,120	
2. 10.	850	3,421	0,355	5,120	

Von den zugeführten 0,7 g Allantoin-N sind an den beiden folgenden Tagen 0,72 g Allantoin-N ausgeschieden.

1) Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 1914. Bd. 150. S. 523.

2) The quarterly journal of medicine. 1913. Vol. 3. No. 25.



Versuch XXI. Gelber Hund. Im Stoffwechselversuch seit 30. 11. 12.
Purinfreie Ernährung.

Datum 1912	Harn-menge	Gesamt-N	Allan-toin-N	Harn-säure-N	Purin-basen-N	Gewicht kg	Nahrung
8. 12.	900	4,858	0,216	0,005	0,024	6,2	80 g Roggenkleie,
9. 12.	800	5,144	0,200	0,004	0,035	6,2	1 l Milch, 50 g ge-
10. 12.	1000	5,32	0,189	0,003	0,028	6,19	kochte Kartoffeln.
11. 12.	900	**5,72**	**0,569**	0,002	0,021	6,20	+ 10 g nukleinsaures
12. 12.	**1800**	**6,69**	**0,395**	0,007	**0,056**	6,25	Natron.
13. 12.	1000	5,04	0,210	0,004	0,031	6,25	

Von den zugeführten 0,7 g Purinbasen-N werden an den beiden folgenden Tagen ausgeschieden: 0,58 g als Allantoin-N, 0,02 g als Purinbasen-N.

Versuch XVIII. Hund, schwarz-weiss. Im Stoffwechselversuch seit 24. 9. 13.
Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
25. 9.	750	3,024	0,396	6,0	50 g Roggenkleie, 50 g gekochte
26. 9.	900	3,351	0,412	6,0	Kartoffeln, 1 Liter Milch.
27. 9.	750	3,262	0,451	6,0	
28. 9.	900	3,780	**0,996**	6,0	+ 10 g nukleinsaures Natron.
29. 9.	750	**4,378**	**0,586**	6,01	
30. 9.	700	2,824	0,384	6,01	
1. 10.	550	3,056	0,430	6,0	
2. 10.	1000	3,304	0,456	6,0	
3. 10.	1000	3,564	0,423	6,0	

Von den zugeführten 0,7 g Allantoin-N sind an den beiden folgenden Tagen 0,67 g ausgeschieden.

Zusammengefasst ergeben die vier mitgeteilten Versuche folgendes Bild der Allantoinausscheidung nach Zufuhr von 10 g Nukleinsäure.

Es erscheinen im Harn nach Verfütterung von 10 g Nukleinsäure:

	als Allantoin-N	als Purinbasen-N	als Harnsäure-N
in Versuch XX	0,55	—	0,04
„ „ XIX	0,72	nicht bestimmt	nicht bestimmt
„ „ XXI	0,58	0,02	0,003
„ „ XVIII	0,67	nicht bestimmt	nicht bestimmt

Wenn wir diesen Zahlen den oben angeführten Wert zugrunde legen, dass das hefenukleinsaure Natron etwa 8 pCt. Purinbasen-N enthält, so ist bei der Berechnung zu berücksichtigen, dass durch die Desamidierung ein N der Purinbasen zu Verluste geht und als Allantoin nur $^4/_5$ des eingeführten N zu erwarten ist. Bei Einfuhr von 0,8 g Purinbasen-N in 10 g Nukleinsäure wäre $0,8 \times {}^4/_5 = 0,64$ als Mehrausfuhr an Allantoin zu erwarten.

Es ergibt sich aus der Tabelle, dass in Uebereinstimmung mit den Befunden von Wiechowski und Schittenhelm der zugeführte Purinbasen-N so gut wie quantitativ im Urin als Allantoin erscheint; die Mehrausscheidung von Harnsäure und von Purinbasen ist im einzelnen wechselnd und im Vergleich zur Allantoinausscheidung ganz unbedeutend und zu vernachlässigen.



II. Versuche mit Pituitrinzufuhr.

a) bei gleichzeitiger Fütterung von Nukleinsäure.

Versuch XVII. Hund, schwarz-gelb. Im Stoffwechselversuch seit 24. 9. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
2. 10.	850	3,421	0,355	5,120	80 g Roggenkleie, 1 l Milch, 50 g gekochte Kartoffeln.
3. 10.	800	3,563	0,375	5,1	
4. 10. 5. 10.	je 750	3,213	0,365	5,13	
6. 10. 7. 10.	je 900	3,402	0,366	5,13	
8. 10.	850	**4,403**	**0,705**	5,14	+ 10 g Natrium nucleinicum und 2 ccm Pituitrin.
9. 10.	850	3,499	**0,401**	5,14	
10. 10.	1100	2,979	**0,451**	5,13	
11. 10. 12. 10.	je 750	3,604	**0,304**	5,13	
13. 10.	850	3,728	0,313	5,13	

Von den zugeführten 0,7 g Purinbasen-N erscheinen an den drei folgenden Tagen 0,45 g als Allantoin-N.

Versuch XV. Hund, schwarz-weiss. Im Stoffwechselversuch seit 24. 9. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
2. 10.	1000	3,304	0,456	6,00	80 g Roggenkleie, 50 g gekochte Kartoffeln, 1 l Milch.
3. 10.	1000	3,564	0,423	6,00	
4. 10. 5. 10.	je 775	3,526	0,398	6,00	
6. 10. 7. 10.	je 850	3,379	0,388	6,00	
8. 10.	**1050**	**5,600**	**0,726**	6,00	+ 10 g Natrium nucleinicum und 2 ccm Pituglandol.
9. 10.	600	3,158	**0,316**	6,010	
10. 10.	750	3,412	**0,472**	6,00	
11. 10. 12. 10.	je 650	3,602	**0,267**	6,01 6,00	
13. 10.	900	3,107	0,388	6,00	

Von den zugeführten 10 g Purinbasen-N erscheinen in den drei folgenden Tagen 0,43 g als Allantoin-N.

Versuch XVI. Hund, schwarz-gelb. Im Stoffwechselversuch seit dem 24. 9. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
17. 10.	600	3,612	0,346	5,13	80 g gekochte Kartoffeln, 1 Liter Milch, 80 g Roggenkleie.
18. 10. 19. 10.	je 775	3,461	0,338	5,13	
20. 10.	850	3,391	0,362	5,14	
21. 10.	900	**4,358**	**0,684**	5,14	+ 10 g Natrium nucleinicum und 2 ccm Pituitrin.
22. 10.	800	3,581	**0,388**	5,1	
23. 10.	500	3,808	**0,234**	5,1	
24. 10.	750	3,594	0,274	5,1	

Von den zugeführten 0,7 g Purinbasen-N erscheinen in den beiden folgenden Tagen etwa 0,36 g als Allantoin-N.

Versuch XIV. Hund, schwarz-weiss. Im Stoffwechselversuch seit dem 24. 9. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
17. 10.	600	3,142	0,322	6,0	80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch, 50 g gekochte Kartoffeln.
18. 10. 19. 10.	je 700	3,206	0,313	6,0	
20. 10.	800	3,07	0,295	6,0	
21. 10.	800	**3,984**	**0,698**	6,0	+ 10 g nukleinsaures Natron und 2 ccm Pituitrin.
22. 10.	650	3,268	**0,256**	6,11	
23. 10.	650	3,513	**0,384**	6,0	
24. 10.	750	3,381	0,292	6,0	

Von den zugeführten 0,7 g Purinbasen-N erscheinen in den drei folgenden Tagen 0,47 g als Allantoin-N.

Tabelle II.

Von 10 g verfütterter Nukleinsäure, enthaltend 0,7 g Purinbasen-N, wurden im Urin wiedergefunden:

in Versuch XVII . . . . . 0,45 g als Allantoin-N
„ „ XV . . . . . 0,43 g „ „
„ „ XVI . . . . . 0,36 g „ „
„ „ XIV . . . . . 0,47 g „ „

Beim Vergleich der unter normalen Verhältnissen ausgeschiedenen Allantoinmengen nach Verfütterung von 10 g Nukleinsäure mit den bei gleichzeitiger Pituitrinzufuhr gefundenen Mengen ergibt sich mit grosser Regelmässigkeit ein auffallendes Zurückbleiben des Allantoins bei Pituitrindarreichung. Es zeigt ferner die Art der Ausscheidung im Gegensatz zu normalen Verhältnissen insofern ein eigenartiges Verhalten, als die Mehrausscheidung des Allantoins nicht wie beim normalen Tier auf zwei, sondern auf drei Tage verteilt ist. Dabei findet sich bei drei von den oben mitgeteilten vier Versuchen am zweiten Tage nach der Nukleinsäurezufuhr ein auffallend niedriger Allantoinwert, in zwei von diesen drei Versuchen ein so niedriger Wert, wie er sich in der ganzen Vor- und Nachperiode nicht wieder findet. *Wir können also zusammenfassend sagen, dass nach Nukleinsäureverfütterung und gleichzeitiger Pituitrindarreichung eine im Vergleich zur Norm verminderte Allantoinausscheidung statthat und dass die Allantoinausscheidung verzögert ist.*

Wodurch diese verminderte und verzögerte Allantoinausscheidung bedingt ist, entzieht sich unserer Kenntnis. Man könnte am ehesten an eine Neigung zur Retention und Depotbildung denken; doch sind anderer Möglichkeiten so viele, dass wir uns auf diese Auffassung nicht festlegen möchten.

Wir teilen jetzt die Versuche mit, in denen die Hunde Pituitrin ohne gleichzeitige Nukleinsäurezufuhr erhielten. Es handelt sich entweder um Tiere im Stickstoffgleichgewicht, die purinfrei ernährt wurden, oder um Hungertiere.



b) Versuche ohne Fütterung von Nukleinsäure.

Versuch I. Hund, schwarz-weiss. Im Stoffwechselversuch seit dem 24. 11. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
9. 12.	850	3,185	0,301	6,125	1 Liter Milch, 50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie.
10. 12.	1000	3,04	0,307	6,100	
11. 12.	800	3,14	0,309	6,130	
12. 12.	850	2,89	0,314	6,133	
13. 12.	je 800	2,69	0,298	6,130	
14. 12.				6,125	
15. 12.	900	2,92	**0,334**	6,132	
16. 12.	1000	3,08	**0,383**	6,130	+ 1 ccm Pituitrin (= 0,2 g).
17. 12.	850	2,79	**0,263**	6,140	
18. 12.	950	3,02	0,300	6,143	

Nach Zufuhr der kleinen Menge von 1 ccm Pituitrin tritt in diesem Versuche offenbar eine geringe Erhöhung der Allantoinausscheidung ein. Wir würden diese recht geringe Vermehrung um etwa 0,05 g Allantoin-N nicht erwähnen, wenn wir nicht eine mehr oder weniger ausgesprochene Allantoinzunahme ziemlich regelmässig nach Pituitrinzufuhr gefunden hätten. Auf den Tag mit vermehrter Ausscheidung folgt eine um etwa den gleichen Betrag verminderte Allantoinausscheidung.

Versuch II. Hund, schwarz-weiss. Im Stoffwechselversuch seit dem 24. 11. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
27. 10.	700	2,92	0,295	6,00	80 g Roggenkleie, 50 g gekochte Kartoffeln, 1 Liter Milch.
28. 10.	550	2,66	0,223	6,00	
29. 10.	650	2,94	0,220	6,0	
30. 10.	1000	3,12	**0,401**	6,025	+ 2 ccm Pituitrin (= 0,4 g).
31. 10.	750	3,00	0,226	6,015	
1. 11.	je 800	3,01	0,243	6,02	
2. 11.					
3. 11.	800	3,12	0,277	6,03	

In diesem Versuch, in welchem 2 ccm Pituitrin injiziert wurden (= 0,4 g wirksamer Substanz), zeigt sich ein ausgesprochener Anstieg des Allantoins, der in diesem Versuche nicht von einer Depression gefolgt ist. Der Gesamtstickstoff ist nicht beeinflusst. Schon diese Tatsache spricht dagegen, dass die vermehrte Allantoinausscheidung in diesem Falle etwa durch die (zufällig oder durch das Pituitrin) vermehrte Urinmenge zustande gekommen sei.

Deutlicher geht die von einer Urinvermehrung unabhängige Zunahme der Allantoinausscheidung aus weiteren Versuchen hervor.

Versuch IV. Hund, schwarz-gelb. Im Stoffwechselversuch seit dem 24. 9. 13.
Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
25. 10. 26. 10.	} je 675	3,77	0,248	5,1	50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
27. 10.	700	3,82	0,261	5,095	
28. 10.	650	3,276	0,367	5,1	
29. 10.	800	3,49	0,284	5,065	
30. 10.	800	3,79	**0,313**	5,040	+ 2 ccm Pituitrin.
31. 11.	800	3,65	**0,223**	5,020	
1. 11. 2. 11.	} je 750	3,03	0,286	5,030	

Auch dieser Versuch lässt wiederum eine wenn auch geringe, so doch deutliche Zunahme des Allantoins nach 2 ccm Pituitrin (= 0,4 g wirksamer Substanz) erkennen. Es findet sich wieder die auffallend geringe Allantoinmenge am zweiten Tage nach der Pituitrininjektion. Die Gesamt-N-Ausscheidung ist gegen die Tage vorher und nachher etwas vermehrt.

Versuch V. Hund, gelb-grau. Im Stoffwechselversuch seit dem 18. 11. 13.
Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
28. 11.	950	3,84	0,242	5,12	1 Liter Milch, 80 g Roggenkleie, 50 g gekochte Kartoffeln.
29. 11. 30. 11.	} je 800	3,94	0,269	5,1	
1. 12.	950	4,12	0,296	5,1	
2. 12.	850	4,40	0,263	5,12	
3. 12.	850	5,03	**0,314**	5,115	+ 2 ccm Pituitrin (= 0,4 g).
4. 12.	1000	4,40	**0,345**	5,1	
5. 12.	950	4,017	0,294	5,110	
6. 12. 7. 12.	} je 800	4,09	0,243	5,125	

Der Versuch V lässt ebenfalls eine Allantoinzunahme, und zwar in diesem Falle 2 Tage hindurch nach der Einspritzung von 2 ccm Pituitrin erkennen. Eine besonders auffällige Depression zeigt sich nicht. Die Gesamtstickstoffzunahme ist ausgesprochen.

Wir verfügen noch über einen Versuch, während dessen Pituitrin mehrere Tage hintereinander gegeben wurde, allerdings in den relativ kleinen Mengen von 1 ccm Pituitrin (= 0,2 g wirksamer Substanz) täglich.

Versuch VI. Hund, schwarz-weiss. Im Stoffwechselversuch seit dem 29. 12. 13.

Datum 1914	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
8. 1.	900	2,92	0,287	6,170	50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
9. 1.	850	3,12	0,294	6,170	
10. 1. 11. 1.	} je 800	2,93	0,272	6,180 6,190	
12. 1.	900	2,80	0,293	6,180	

Versuch VI (Fortsetzung).

Datum 1914	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
13. 1.	800	2,61	0,289	6,180	+ 1 ccm Pituitrin.
14. 1.	950	**3,46**	**0,306**	6,185	do.
15. 1.	950	**3,22**	**0,225**	6,200	do.
16. 1.	850	**3,48**	0,279	6,210	do.
17. 1. 18. 1.	} je 800	3,25	0,272	6,195	
19. 1.	850	3,16	0,282	6,200	
20. 1.	1100	3,11	0,291	6,190	

Eine Allantoinvermehrung findet man in diesem Versuche nicht, wenn auch der höchste Wert der Allantoinausscheidung in die Pituitrinperiode fällt. Die Gesamt-N-Ausscheidung ist deutlich gesteigert.

Es hat sich also im vorherbeschriebenen Versuch bei der Injektion kleiner, wenn auch wiederholter Dosen von Pituitrin keine Steigerung des Allantoins gefunden im Gegensatz zu den Versuchen I, II, IV, V. Beim Hungertier scheinen selbst relativ grosse Mengen von Pituitrin eine Vermehrung der Allantoinausscheidung nicht mehr hervorrufen zu können. Wir teilen als Protokoll den Versuch VII mit, bei einem Hungertier, das am 10. und 11. Hungertage je 4 ccm Pituitrin (= 0,08 g wirksamer Substanz) erhalten hat.

Versuch VII. Grauer Hund. Hungerversuch. Hungert seit dem 15. 6. 13.

Datum 1913	Hungertag	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Harnsäure-N	Gewicht kg	Nahrung
17. 6.	4.	225	1,736	—	—	6,4	2 × 200 ccm Wasser.
18. 6.	5.	280	1,820	—	—	6,325	do.
19. 6.	6.	275	2,016	0,334	0,0044	6,2	do.
20. 6.	7.	250	2,744	0,313	0,0059	6,0	do.
21. 6.	8.	280	2,688	0,30	0,0063	5,9	do.
22. 6.	9.		Nicht untersucht			5,855	do.
23. 6.	10.	310	1,722	0,231	0,0052	5,76	do.
24. 6.	11.	305	1,762	**0,240**	0,0035	5,6	2 × 200 ccm Wasser + 2 × 2 ccm Pituitrin (= 0,8 g).
25. 6.	12.	325	**2,631**	**0,254**	0,0044	5,475	do.
26. 6.	13.	300	1,652	0,246	0,0045	5,25	2 × 200 ccm Wasser.
27. 6.	14.	305	1,904	0,235	0,0031	5,2	do.
28. 6.	15.	310	1,40	0,171	0,0028	5,075	do.
29. 6.	16.		Nicht untersucht			5,00	do.
30. 6.	17.	**550**	**2,18**	**0,372**	**0,021**	4,82	10 g nukleinsaures Natron (ohne mehr Wasser).
1. 6.	18.	300	**1,26**	**0,249**	**0,0021**	4,70	
2. 6.	19.	330	1,37	0,249	0,0024	4,56	

Hund bekommt zu fressen.

Wir erkennen, dass hier im Hunger, von einer ausserhalb der Versuchsmethodik fallenden Vermehrung der Allantoinausscheidung keine Rede ist. Dagegen zeigt sich auch hier wieder ein ausgesprochener Anstieg des Gesamtstickstoffs. Die Harnsäure, die ja stets im Gesamt-



Purinstoffwechsel beim Hunde eine durchaus unwesentliche Rolle spielt, zeigt unter Pituitrinzufuhr keine bemerkenswerten Schwankungen.

Im weiteren Verlauf dieses Hungerversuches haben wir noch ein interessantes Experiment ausgeführt, indem wir diesem Hungertiere am 16. Hungertage 10 g Nukleinsäure gaben, die ihm durch die Schlundsonde in den 2mal 200 ccm Wasser, die das Tier auch sonst erhielt, zugeführt wurden.

Während normalerweise, wie die zuerst mitgeteilten Kontrollversuche zeigen, die dem Purinbasengehalt der zugeführten Nukleinsäure entsprechenden Allantoinwerte im Urin sich finden, steigt bei dem Hungertier die Allantoinausscheidung statt um etwa 0,6, nur um 0,2 an, ein deutlicher Hinweis, dass in einem solchen Falle der Purinstickstoff anders verwandt wird als normalerweise. Nur vermutungsweise kann man sich denken, dass ein Teil des Purin-N im Organismus, statt nur bis zum Allantoin, weiter abgebaut wird und Ersatz des gewöhnlichen zu Verlust gehenden Stickstoffs bildet. Oder es wirken in einem solchen Falle Kräfte, die zunächst zu einer Retention führen. Dass prinzipiell Purinkörper mit ihrem Stickstoffgehalt für andere Stickstoffquellen eintreten können, haben auch schon die Versuche von Brossa[1]) gezeigt. Eine die Vortage überschreitende Gesamtstickstoffausscheidung tritt jedoch auch bei diesem Tier im äussersten Stickstoffhunger ein, aber der Anstieg ist wesentlich geringer als unter normalen Verhältnissen. Die Diurese ist bei dem Tier nach der Zufuhr der 10 g Nukleinsäure um etwa 200 ccm gesteigert, ohne mehr Wasserzufuhr als in der Vorperiode. Die Harnsäure-N-Ausscheidung steigt um 0,02 an, ein Wert, der, wie es stets bei den Harnsäurewerten, gegenüber den Allantoinsteigerungen nicht in Betracht kommt.

Der Versuch soll also zeigen, dass beim Hungertier zugeführte Purinkörper anders verwertet werden, als beim Normaltier, wo die mehr zugeführte Nukleinsäure als quasi überschüssig und unnötig prompt abgebaut und ausgeschieden wird.

Der Versuch VII am Hungertier deutete darauf hin, dass Pituitrin beim Hungertier eine Vermehrung von Purinsubstanzen nicht hervorruft; ein gleiches Resultat hatte ein Versuch, bei dem der Purinvorrat durch Adrenalin und die dadurch bedingte hochgradig gesteigerte Allantoinausscheidung offenbar erschöpft war. Um den Versuch nicht doppelt anzuführen, verweisen wir auf Versuch XXV (S. 468).

Bei 3tägiger Zufuhr von je 4 ccm Pituitrin findet man hier keine Steigerung des Allantoins; wie wir annehmen, deswegen, weil durch das Adrenalin kurze Zeit vorher eine besonders starke Ausschwemmung von Allantoin, bzw. ein intensiver Abbau von Vorratspurinkörpern zu Allantoin stattgefunden hat.

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1912.



Ueberblicken wir die Pituitrinversuche, so mag ein gewisser Widerspruch darin gefunden werden, dass bei gleichzeitiger Verfütterung von Nukleinsäure eine relativ verminderte und verlangsamte Allantoinausscheidung vorhanden ist, während beim purinfrei ernährten Tier eine Neigung zum Anstieg der Allantoinausscheidung vorhanden ist, allerdings häufig verbunden mit einer folgenden Depression, die man aber lediglich als Ausgleichsbestrebung erklären könnte. Wir wollen uns auf die Erklärungsmöglichkeiten, die natürlich vorhanden wären, nicht einlassen, und nur den tatsächlichen Befund ad notam nehmen.

Einen Vergleich mit den Resultaten Faltas und Priestleys kann man wegen des Mangels von Protokollen in ihren Versuchen nicht anstellen. Falta schreibt: „Versuche mit Dr. Priestley haben bisher ergeben, dass die Harnsäureausscheidung unter Infundibulin ansteigt. Da aber der Allantoinstickstoff um den gleichen Betrag abnimmt, so kann es sich hier einfach um eine Wirkung der gesteigerten Diurese handeln, durch welche mehr Harnsäure der Oxydation zu Allantoin entzogen wird."

Die hier angedeutete Erklärungsmöglichkeit für die verminderte Allantoinausscheidung, nämlich Steigerung des Harnsäure-N, möchten wir ablehnen, da Harnsäure-N und Allantoin-N durchaus inkommensurable Grössen sind; die Allantoin-N-Ausscheidung bewegt sich in Dezigrammen, die Harnsäureausscheidung nach Milligrammen, allerhöchstens nach Zentigrammen nach besonders reichlicher Nukleinfütterung.

III. Adrenalinversuche.

In der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 15, hat Falta einen Versuch mitgeteilt, in dem durch mehrtägige Adrenalindarreichung ein nicht unbeträchtlicher Allantoinanstieg hervorgerufen wurde. Unsere Versuche hatten, wie die folgenden Tabellen zeigen, das gleiche Resultat ergeben, allerdings nur bei Injektion grösserer Mengen von Adrenalin, d. h. bei Zufuhr von etwa dreimal täglich 1 ccm Adrenalin. Bei kleinen Dosen (einmal täglich 1 ccm Adrenalin) sahen wir keine Einwirkung auf die Allantoinausscheidung, wie folgendes Protokoll zeigt.

Versuch XXIV. Hund, Terrier. Im Stoffwechselversuch seit dem 26. 10. 13. Stickstoffgleichgewicht. Purinfreie Ernährung. Adrenalin (kleine Dosis).

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
3. 11.	800	3,237	0,357	6,035	80 g Roggenkleie, 50 g gekochte Kartoffeln, 1 Liter Milch.
4. 11.	950	3,554	0,366	6,035	
5. 11.	950	3,259	0,378	6,025	
6. 11.	750	**3,276**	**0,362**	6,030	+ 1 ccm Adrenalin in 4 ccm Wasser.
7. 11.	800	**3,598**	**0,374**	6,015	
8.–10. 11.	je 825	3,396	0,344	6,025	

Andere ähnliche Protokolle wollen wir nicht anführen. Nun die Versuche mit grösseren Adrenalinmengen.



Versuch XXV. Adrenalin- und Pituitrinversuch. Hund I, weisser Terrier.
Im Versuch seit dem 10. 11. 13. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
19. 11.	800	2,63	0,240	5,1	80 g Roggenkleie, 50 g gekochte Kartoffeln, 1 Liter Milch.
20. 11.	900	2,72	0,200	5,1	
21. 11. 22. 11.	je 750	2,42	0,198	5,1	
23. 11.	800	2,56	0,216	5,105	
24. 11.	950	2,46	0,227	5,1	
25. 11.	800	2,25	0,212	5,1	
26. 11.	950	2,76	**0,394**	5,095	+ 3 × 1 ccm Adrenalin.
27. 11.	900	2,82	0,235	5,105	
28. 11. 29. 11.	je 850	2,94	0,192	5,09	
30. 11.	900	2,97	0,229	5,1	4 × 1 ccm Adrenalin.
1. 12.	1000	3,12	**0,358**	5,110	do.
2. 12.	800	3,17	**0,292**	5,115	3 × 1 ccm Adrenalin.
3. 12.	800	3,24	**0,267**	5,108	
4. 12.	850	3,38	**0,272**	5,110	
5. 12. 6. 12.	je 700	2,86	**0,214**	5,120	2 × 2 ccm Pituitrin (am 6. 12.).
7. 12.	850	**3,47**	**0,240**	5,125	do.
8. 12.	850	3,12	**0,201**	5,12	do.
9. 12.	750	2,35	0,219	5,12	
10. 12.	750	2,77	0,196	5,125	

Dem Tiere (Versuch XXV) wurde im ganzen in zwei Perioden Adrenalin zugeführt, einmal 3 × 1 ccm in 24 Stunden, das andere Mal innerhalb drei Tagen 11 ccm Adrenalin. In beiden Versuchen sehen wir den starken Allantoin-N-Anstieg (von etwa 0,22 g der Vorperiode auf 0,39 bzw. 0,36 g); bei der mehrtägigen Darreichung ist der Wert am ersten Tag nach der Einspritzung am höchsten und sinkt dann sukzessive, bleibt aber während der ganzen Dauer der Injektionen (drei Tage) über der Norm.

Die Gesamtstickstoff-Ausscheidung war während der Adrenalinperioden nur unbedeutend erhöht. Wir haben also im Adrenalin eine den Purinstoffwechsel elektiv beeinflussende Substanz; ohne wesentlichen Eiweisszerfall kommt es hier zu einer beträchtlichen N-Steigerung der Purinkomponente. Welcher Mechanismus diese vermehrte Allantoinauscheidung hervorruft, muss vorläufig offen bleiben; der Erklärungsmöglichkeiten wären auch hier wieder viele (Mobilisierung, Reizung sympathischer Nerven in Erfolgsorganen oder im Gehirn oder Rückenmark, man denke an den Allantoinstich usw.).

Die mitgeteilten Adrenalinversuche zeigen, wie unabhängig von einander der Purinstoffwechsel vom Eiweissstoffwechsel verlaufen kann. Einen eindrucksvollen Gegensatz zu den Adrenalinversuchen mit der elektiven Beeinflussung des Allantoin-N bildet ein Phloridzinversuch an einem Hungerhund:



Versuch XXXI. Phloridzinversuch. Hungerhund (schwarz).
Vor Beginn des Versuchs 3 Tage Hunger.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung	Befund
31. 10. 1. 11.	} je 275	1,862	0,167	6,200	2 × 200 ccm Wasser.	
2. 11.	320	1,988	0,199	6,2	do.	
3. 11.	350	**4,130**	**0,214**	6,130	+ 0,5 g Phloridzin subkutan.	Kein Zucker.
4. 11.	375	**4,396**	**0,202**	6,130	+ 0,5 g Phloridzin.	Kein Zucker.
5. 11.	415	**4,179**	**0,179**	6,070	+ 0,5 g Phloridzin.	Zucker +.
6. 11.	270	**4,438**	**0,176**	6,055	+ 0,5 g Phloridzin subkutan.	Zucker +.
7. 11. 8. 11.	} je 275	2,996	0,166	5,098		

Der Hund scheidet nach Phloridzininjektionen, die vier Tage lang fortgesetzt wurden, Stickstoffwerte (und zwar vier Tage) aus, die mehr als das Doppelte dessen betragen, was vorher ausgeschieden wurde. Trotz dieses bekannten hochgradigen Eiweisszerfalles steigen die Allantoinwerte nicht im mindesten.

IV. Schilddrüsenversuche.

a) Exstirpation der Schilddrüse.

Es seien zunächst die drei Versuche hintereinander mitgeteilt.

Versuch XIII. Hund, schwarz-weiss. Schilddrüse entfernt mit Erhaltung der Epithelkörperchen am 17. 12. 1912. Gewicht damals 11,05 kg.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Gewicht kg	Nahrung
3. 1. 4. 1.	} je 900	6,04	0,239	0,005	0,01	11,1	$1^1/_2$ l Milch, 250 g Kartoffeln, 150 g Reiskleie.
5. 1. 6. 1.	} je 850	5,95	0,287	0,006	0,012	11,2	
7. 1.	1100	5,75	0,262	0,005	0,013	11,22	
8. 1.	1100	5,45	0,291	Spuren	0,023	11,23	
9. 1.	**1300**	**6,78**	**0,582**	0,007	0,027	11,3	+ 10 g nukleinsaures Natron.
10. 1.	1200	5,71	**0,312**	**0,012**	**0,042**	11,25	
11. 1.	900	5,46	0,270	0,004	0,022	11,25	
12. 1.	1100	5,61	0,273	0,005	0,018	11,25	

Von den zugeführten 0,7 g Purinbasen-N erscheinen 0,32 g als Allantoin-N.

Versuch XII.
Hund, schwarz. Schilddrüse vor 4 Wochen entfernt unter Erhaltung von zwei Epithelkörperchen. Keine tetanischen Symptome. Gewicht vor der Operation 8,2 kg, am 24. 11. 1912 8,8 kg.

Datum 1912	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Gewicht kg	Nahrung
23. 11. 24. 11.	} je 800	4,8	0,19	0,004	0,019	8,8	1 Liter Milch, 100 g Reiskleie, 200 g Kartoffeln.
25. 11. 26. 11.	} je 800	4,3	0,16	0,006	0,042	8,78	
27. 11.	1000	**6,062**	**0,459**	0,007	0,022	8,79	+ 10 g Natr. nucleinic.
28. 11.	900	**4,722**	**0,196**	0,003	0,012	8,8	
29. 11.	800	4,154	0,146	0,003	0,022	8,8	

Von den zugeführten 0,7 g Purinbasen-N ausgeschieden 0,33 g als Allantoin-N.



Versuch XI.

Hund, schwarz. Vor 3 Jahren Schilddrüse mit Erhaltung der Epithelkörperchen total entfernt. Danach zuerst eigentümliches psychisches Verhalten; seit etwa $1\frac{1}{2}$ Jahren macht der Hund einen ganz gesunden Eindruck. Bei der Sektion zeigte sich nirgends Schilddrüsengewebe.

Datum 1912	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Gewicht kg	Nahrung
3. 11. 4. 11.	je 600	7,02	0,323	0,020	—	11,2	$1\frac{1}{2}$ l Milch, 250 g Kartoffeln, 150 g Reiskleie.
5. 11. 6. 11.	je 1500	6,76	0,358	0,013	0,038	—	
7. 11. 8. 11.	je 1000	6,78	0,319	0,004	0,035	11,0	
9. 11.	1400	**7,33**	**0,714**	**0,032**	0,043	—	+ 10 g Natr. nucleinic.
10. 11.	1400	**7,25**	**0,548**	**0,012**	**0,079**	11,0	do.
11. 11.	1200	6,72	**0,361**	0,009	0,025	—	
12. 11.	1000	6,56	0,314	0,012	0,021	—	
13. 11. 14. 11.	je 1000	5,964	0,318	0,010	0,032	11,2	

Von den 1,4 g in 20 g Nukleinsäure zugeführten Purinbasen-N erscheinen etwa

0,68 g als Allantoin-N
0,02 g als Harnsäure-N
0,04 g als Purinbasen-N

im ganzen 0,74 g

Tabelle III.

Bei den Hunden **ohne Schilddrüse** wurde von 10 g zugeführter Nukleinsäure ausgeschieden:

in Versuch XII . . . . 0,33 g Allantoin-N
" " XIII . . . . 0,32 g "

von 20 g zugeführter Nukleinsäure:

in Versuch XI . . . . 0,74 g Allantoin-N.

Das Auffallende in allen drei Versuchen ist die im Gegensatz zum normalen Tier auffallende geringe Mehrausscheidung von Allantoin nach Nukleinzulage.

Vergleicht man die in Tabelle III zusammengestellten Resultate mit dem normalen Verhalten (siehe Tabelle I, S. 460), so ergibt sich, dass im Vergleich zur Norm nur etwa die Hälfte Allantoin ausgeschieden wird. Die Gesamt-N-Ausscheidung ist nur bei einem Versuch (XI) auffallend niedrig nach Nukleinsäurezufuhr, sonst normal. Ob die endogenen Allantoinwerte bei jenen Tieren besonders niedrige waren, kann nicht angegeben werden, da bei keinem der Tiere vor der Exstirpation der Schilddrüse eine Stoffwechseluntersuchung vorgenommen wurde.

b) Injektion von Jodothyrin.

Die Erwartung, dass nach Jodothyrinzufuhr sich etwa ein der Exstirpation der Schilddrüse entgegengesetztes Verhalten bezüglich des Allantoinstoffwechsels finden würde, hat sich nicht bestätigt.

Bei einmaliger Jodothyrinzufuhr zeigt sich kein besonderes Verhalten.



Versuch VIII. Hund II, weiss. Einmalige Jodothyrinzufuhr. Vom 29. 1. 13 im Versuch Purinfrei ernährt.

Datum 1913	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
30. 1.	850	2,546	0,296	5,075	50 g gekochte Kartoffeln, 1 Liter Milch, 80 g Roggenkleie.
31. 1.	750	2,814	0,268	5,075	
1. 2. 2. 2.	} je 750	2,945	0,264	5.08	
3. 2.	600	2,553	0,224	5,09	
4. 2.	850	2,895	0,262	5,08	
5. 2.	700	2,646	0,245	5,08	
6. 2.	950	2,739	0,272	5,08	
7. 2.	750	2,916	0,284	5,08	
8. 2. 9. 2.	} je 725	2,924	0,276	5,09	
10. 2.	700	2,654	0,240	5,08	
11. 2.	700	2,782	0,239	5,09	
12. 2.	1000	2,828	0,267	5,09	+ 0,5 g Jodothyrin (sodalöslich) in 30 ccm Wasser.
13. 2.	850	**3,237**	0,258	5,08	
14. 2.	700	**3,118**	0,278	5,07	
15. 2. 16. 2.	} je 800	3,044	0,252	5,08	

In dem nächsten Versuch (IX) tritt nach drei- bzw. viertägiger subkutaner Zufuhr von je 0,5 g Jodothyrin die durch Eiweisszerfall bedingte Steigerung des Stickstoffs auf, und während dieser Periode findet sich ein auffälliges Sinken der Allantoinausscheidung.

Versuch IX. Hund I, schwarz-weiss. Dreimalige Jodothyrinzufuhr. Im Stoffwechselversuch seit dem 2. 2. 14.

Datum 1914	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
10. 2.	700	3,26	0,269	6,35	50 g gekochte Kartoffeln, 50 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
11. 2.	950	3,14	0,276	6,35	
12. 2.	950	3,20	0,248	6,34	
13. 2.	950	3,13	0,254	6,35	
14. 2. 15. 2.	} je 775	3,07	0,245	6,36	
16. 2.	750	2,71	0.223	6,35	
17. 2.	950	2,63	**0,274**	6,35	+ 0,5 ccm Jodothyrin (in 30 ccm Wasser gelöst).
18. 2.	900	2,74	**0,255**	6,34	do.
19. 2.	800	**3,92**	**0,228**	6,32	do.
20. 2.	750	**4,12**	**0,218**	6,30	
21. 2. 22. 2.	} je 675	**3,37**	**0,180**	6,29	
23. 2.	850	3,33	0,226	6,30	
24. 2.	1000	3,28	0,282	6,30	
25. 2.	900	3,15	0,294	6,3	

Man muss vermuten, dass hier ein Teil der sonst als Allantoin ausgeschiedenen Substanzen als Ersatz des zugrunde gegangenen Eiweisses verwandt worden ist, ein Verhalten, das an das im Versuch geschilderte Verhalten beim Hungertier (Versuch VII, S. 465) nach Zufuhr von Purinkörpern erinnert. Die gleiche Erklärung dürfte auch für den folgenden Jodothyrinversuch zutreffen.



Versuch X. Gelber Hund. 4 × 0,5 g Jodothyrin in 30 ccm Wasser gelöst, subkutan.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allan-toin-N	Harn-säure-N	Purin-basen-N	Gewicht kg	Nahrung
15. 1.	1200	5,88	0,338	0,004	—	—	
16. 1.	1600	6,42	0,368	0,02	—	8,15	
17. 1.	1400	6,86	0,364	0,009	0,074	8,12	
18. 1. 19. 1.	je 1300	6,52	0,294	0,009	0,046	8,13	
20. 1.	1000	5,46	0,246	0,005	0,024	8,15	
21. 1.	1300	6,31	0,286	Spuren	0,032	8,14	+ 0,5 g Jodothyrin.
22. 1.	1500	**8,01**	0,228	Spuren	**0,024**	8,1	+ 0,5 g Jodothyrin
23. 1.	1300	**8,78**	**0,588**	Spuren	**0,007**	8,09	+ 0,5 g Jodothyrin. u. 10 g nukl. Natron.
24. 1.	1300	6,92	**0,121**	Spuren	0,005	8,07	+ 0,5 g Jodothyrin.
25. 1.	1400	7,25	**0,090**	Spuren	0,01	8,08	
26. 1. 27. 1.	je 1550	7,03	**0,190**	—	—	8,12	

Auch hier zeigt sich vom zweiten Tage nach dem Beginne der Jodothyrinzufuhr an eine beträchtliche Stickstoffsteigerung. Am gleichen Tage (22. 1.) finden wir bereits einen relativ niedrigen Allantoinwert. Von den an diesem Tage verfütterten 10 g Nukleinsäure werden nur 0,36 (im Gegensatz zu 0,7 der Norm) ausgeschieden und die Allantoinwerte sinken an den folgenden beiden Tagen (25. und 26. 1.) zu ganz auffallend niedrigen Werten[1]).

V. Paraglandol.

Die Versuche mit Einführung von Paraglandol wollen wir nur als solche mitteilen und uns wegen der ungleichmässigen Resultate einer Deutung der Versuche enthalten.

Zuerst zwei Versuche mit gleichzeitiger Verfütterung von 10 g Nukleinsäure.

Versuch XXII. Hund. Terrier (derselbe wie Versuch XXIV). Im Stoffwechselversuch seit dem 1. 11. 13. Stickstoffgleichgewicht. Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
14. 11.	850	3,542	0,326	6,040	80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch, 50 g gekochte Kartoffeln.
15. 11.	650	3,672	0,331	6,040	
16. 11.	900	3,107	0,352	6,045	
17. 11.	650	**4,213**	**0,675**	6,040	+ 2 ccm Paraglandol + 10 g nukleinsaures Natron.
18. 11.	700	3,283	0,344	6,030	
19. 11.	800	3,145	0,340	6,030	
20. 11.	850	3,492	0,309	6,030	

Von den 0,7 g zugeführten Purinbasen-N werden nur 0,32 g als Allantoin-N ausgeschieden.

1) Es ist bemerkenswert, dass Falta nach Mitteilung auf dem Kongress für innere Medizin 1914, Wiesbaden, ein ganz analoges Verhalten beim Menschen für die Harnsäure angibt.



Versuch XXIII. Hund, gelb. Im Stoffwechselversuch seit dem 7. 10. 13.
Purinfreie Ernährung.

Datum 1913	Harn-menge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
10. 10.	850	3,743	0,341	5,280	50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
11./12.	je 750	4,063	0,326	5,300	
13. 10.	900	3,974	0,302	5,30	
14. 10.	550	4,729	0,562	5,35	+ 2 ccm Paraglandol + 10 g nukleinsaures Natron.
15. 10.	650	3,927	0,240	5,3	
16. 10.	700	3,814	0,246	5,29	
17. 10.	800	3,826	0,305	5,29	

Von den 0,7 g zugeführten Purinbasen-N erscheinen nur 0,26 g als Allantoin-N.

Versuch XXVIII. Hund, weisser Terrier (derselbe Hund wie Versuch XXIX).
Im Versuch seit dem 16. 1. 14. Stickstoffgleichgewicht. Purinfreie Ernährung.

Datum 1914	Harn-menge	Gesamt-N	Allan-toin-N	Harn-säure-N	Gewicht kg	Nahrung
17. 1.	750	2,848	0,246	0,006	4,970	50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
18. 1.	750	3,045	0,314	0,0060	4,980	do.
19. 1.	750	3,070	0,290	0,0065	4,980	do.
20. 1.	700	2,861	0,265	0,0041	4,995	do.
21. 1.	800	2,625	0,284	0,0044	5,000	do.
22. 1.	800	2,492	**0,268**	**0,0042**	5,0	
23. 1.	800	**3,252**	**0,331**	**0,0058**	5,010	50 g gekochte Kartoff., 80 g Roggenkleie, 1 l Milch + 2 ccm Paragland.
24. 1.	750	**2,488**	**0,243**	0,0042	5,000	do.
25. 1.	900	2,772	0,247	0,0041	5,005	50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
26. 1.	800	2,317	0,234	0,0036	5,00	

In beiden Versuchen werden wiederum, ähnlich wie beim Pituitrin und bei schilddrüsenlosen Tieren, auffallend geringe Mengen von Allantoin-Stickstoff, nach Verfütterung von 10 g Nukleinsäure entleert. In dem einen Versuch erscheinen von in 10 g Nukleinsäure zugeführten 0,64 Purinbasen-N nur 0,26, im anderen nur 0,32. Auch hier finden wir also ein Retentionsbestreben.

Ein Versuch, bei dem einen Hunde täglich 2 ccm Paraglandol 2 Tage lang injiziert wurden, zeigt im Gegensatz zu den genannten Versuchen eine gewisse Mehrausscheidung von Allantoin, indem am 1. Tag der Paraglandolzufuhr eine kleine Steigerung des Mittelwertes (0,27 auf 0,331) statthat. Auch die Gesamt-N-Ausscheidung zeigt eine Zunahme von im Mittel etwa 2,6 auf 3,2. Sowohl die Gesamt-N-, wie die Allantoin-N-Steigerung ist nur am 1. Tage der Paraglandoldarreichung vorhanden; an diesem Tage macht sich auch eine an sich unbedeutende Steigerung der Harsäureausscheidung bemerkbar.

Wir möchten im Anschluss an die geschilderten Versuche noch einen Versuch mitteilen, der uns über die Frage der **Mehrausscheidung von Allantoin nach gesteigerter Wasserzufuhr** aufklären sollte. Wir haben einen derartigen Versuch bisher in der Literatur beim Hunde nicht finden können.



Trotz gegenteiliger Angaben von Wiechowski auf dem Kongress für innere Medizin, 1914, wird für den Menschen eine gesteigerte Harnsäureausfuhr nach reichlicherer Getränkezufuhr angenommen und ist als erwiesen anzusehen. Garrod hat auf Grund rein klinischer Erfahrung in der Wasserdurchspülung an sich den Schwerpunkt der Mineralwasserkuren erblickt (zit. nach Umber). Umber[1]) selbst hat beim vorher purinfrei ernährten Gichtiker die Ausscheidung von Purinkörpern (400 bis 500 g Thymus) mit und ohne gleichzeitige Wasserzufuhr geprüft. Dabei zeigte sich, „dass unter reichlicher Wasserzufuhr offenbar die alimentäre Purinzulage viel besser ausgeschwemmt wird als ohne Purinzulage. Bei der Anwendung von Karlsbader Mühlbrunnen und Wiesbadener Kochbrunnen schien die Wirkung noch ersichtlicher".

Unsere Versuche am Hunde zeigen nun gleichfalls eine ausgesprochene Wirkung auf die Allantoin- und Harnsäureausscheidung.

Versuch XXIX. **Diureseversuch.** Hund, weisser Terrier.
Im Versuch seit dem 16. 1. 14. Stickstoffgleichgewicht. Purinfreie Ernährung.

Datum 1914	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Harnsäure-N	Gewicht kg	Nahrung
26. 1.	800	2,317	0,234	0,004	5,000	50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
27. 1.	750	2,016	0,215	0,005	5,0	
28. 1.	900	1,898	0,256	0,003	5,01	
29. 1.	850	2,247	0,243	0,004	5,015	
30. 1.	950	2,128	0,279	0,004	5,020	
31. 1.	**2000**	**2,856**	**0,480**	**0,007**	5,015	+ 900 ccm Wasser (400 + 500).
1. 2.	900	**2,142**	**0,372**	0,006	5,020	
2. 2.	900	2,045	0,264	0,004	5,010	

Gleichzeitig mit einer Erhöhung der Gesamt-N-Ausscheidung von 2,1 auf 2,8 tritt eine Steigerung des Allantoins von 0,28 auf 0,48, und 0,37 am zweiten Tage nach der Extrazufuhr von 900 ccm Wasser ein. Die überschüssig zugeführte Flüssigkeit wird prompt innerhalb 24 Stunden ausgeschieden. Die Vermehrung des Allantoins über zwei Tage könnte nicht nur für eine Ausschwemmung, sondern beinahe für eine Mobilisierung von Allantoin sprechen, indem Stoffwechselvorgänge durch den Ueberschuss von Wasser eingeleitet werden. In einem zweiten, nachträglich,

Versuch XXX. Weisser Hund.

Datum 1914	Harnmenge	Gesamt-N	Allantoin-N	Gewicht kg	Nahrung
9. 5.	900	2,38	0,300	6,5	50 g gekochte Kartoffeln, 80 g Roggenkleie, 1 Liter Milch.
10. 5.	950	2,51	0,349	6,4	
11. 5.	900	2,46	0,31	6,4	
12. 5.	**1900**	2,47	**0,498**	6,5	900 ccm Wasser (400 + 500).
13. 5.	875	2,30	0,294	6,5	
14. 5.	900	2,74	0,310	6,4	
15. 5.	950	2,402	0,321	6,4	

1) Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl. 1914.



nach dem Kongress in Wiesbaden ausgeführten Versuche (Versuch XXX), sehen wir wiederum ein ganz analoges Verhalten: starke Steigerung des Allantoins, hier auf den Tag der gesteigerten Diurese beschränkt.

Die Einwirkung gesteigerter Diurese ist daher bei allen Versuchen, die zu einer Zunahme der Harnmenge führen, wohl in Rechnung zu ziehen. Das gilt z. B. auch für den Allantoinstich, wie oben bereits bemerkt wurde.

Wir glauben aber wohl, dass sich zwischen den verschiedenen Arten der Diuresesteigerung — und das könnte vielleicht die Differenzen mit Wiechowski erklären — ein Unterschied in der Allantoinausscheidung sich zeigen könne. Die an den Nieren selbst angreifenden Diuretika der Purinreihe (Koffein, Theophyllin etc.) werden trotz Zunahme der Diurese vielleicht keine Allantoinausscheidung mehr hervorrufen, weil bei ihnen im Blute nicht mehr Allantoin oder dessen Vorstufen zirkulieren als normal, während bei einer Diuresesteigerung durch Wasser unserer Vorstellung nach die Organe und unter Umständen depothaltige Organe durchspült werden.

Zusammenfassung.

1. Verfütterte Nukleinsäure wird vom Hunde annähernd quantitativ im Harn ausgeschieden.
2. Dies Verhalten ändert sich bei gleichzeitiger Pituitrinzufuhr, wodurch eine Verminderung und Verzögerung der Allantoinausscheidung hervorgerufen wird.
3. Pituitrin einem purinfrei ernährten Tier injiziert, bedingt häufig eine geringe Vermehrung des Allantoins mit nachfolgender Senkung. Beim hungernden Tier tritt dieser Allantoinanstieg nicht mehr ein.
4. Adrenalin bewirkt, in nicht zu kleinen Mengen injiziert, eine erhebliche Steigerung der Allantoinausscheidung, ohne Steigerung der Gesamtstickstoffausscheidung. Eine entgegengesetzte Wirkung zeigte sich nach Phloridzininjektionen, wo der Gesamtstickstoff erheblich steigt ohne Vermehrung des Allantoins.
5. Bei Tieren ohne Schilddrüse wird verfütterte Nukleinsäure in verminderter Menge ausgeschieden.
6. Jodothyrinzufhr bewirkt eine Verminderung der Allantoinausscheidung im Stadium des starken Eiweisszerfalls.
7. Paraglandol-(Epithelkörperchen)-Zufuhr hat bisher eine unregelmässige Einwirkung gezeigt.
8. Beim Hungertier wurden zugeführte Purinbasen in wesentlich verminderter Menge ausgeschieden (wahrscheinlich Retention).
9. Ueberschüssige Flüssigkeitszufuhr bewirkt eine beträchtliche Steigerung der Allantoinausscheidung.



XXXIII.

Aus der I. med. Klinik und Poliklinik der Charité (Direktor: Geh.-Rat His).

Nebengeräusche über der Aorta.

Von

Prof. **Külbs**,

Assistenzarzt der Klinik.

Obwohl die diagnostischen Hilfsmittel in den letzten Jahren ständig zugenommen haben, können Nebengeräusche über dem Herzen und über den grossen Gefässen gelegentlich in ihrer Deutung und Auffassung Schwierigkeiten bieten. Diese Schwierigkeiten kommen nie oder jedenfalls höchst selten vor, wenn ausgesprochene präsystolische oder diastolische Geräusche vorhanden sind. Fast immer ist es das systolische Geräusch, das in seiner Aetiologie zu diagnostischen Zweifeln Veranlassung gibt. Lokalisierte systolische Geräusche im rechten zweiten Interkostalraum, d. h. also über der normalen Auskultationsstelle der Aorta scheinen speziell im Gegensatz zu den bisherigen statistischen Angaben und insbesondere bei älteren herzgesunden Leuten nicht selten vorzukommen, sodass es mir berechtigt erscheint, über 31 Beobachtungen dieser Art, die ich unter 805 Herzgeräuschen auf organischer Basis aus dem poliklinischen Material der I. med. Klinik zusammenstellen konnte, näher zu berichten[1]). Dem Einwand, dass es sich hierbei um Nebengeräusche handeln könne, die von der Herzspitze oder von der Mitralklappe aus fortgeleitet seien, möchte ich von vornherein damit begegnen, dass die Beobachtungen sich über eine längere Zeit erstrecken und mit allen diagnostischen Hilfsmitteln durchgeführt wurden. Wie die Tabelle zeigt,

Alter	Anzahl	Aetiologie
30—40 Jahre	4	1 Lues 2 Polyarthritis 1 ?
40—50 „	6	4 Lues 1 Polyarthritis 1 ?
50—60 „	10	1 Lues 1 Polyarthritis 2 Sepsis
60—70 „	7	—
70—80 „	4	—

1) cf. Verhandl. d. Ges. der Charité-Aerzte. Berliner klin. Wochenschr. 1913, und v. Kühlewein, Diss. Berlin 1914.



ist die Zahl der über 60 Jahre alten Patienten eine relativ sehr hohe, eine Tatsache, die für die Erklärung des Geräusches sicherlich von Bedeutung ist.

Das Punctum maximum des Geräusches lag stets im rechten zweiten Interkostalraum, entweder unmittelbar am Sternalrand, oder wenig d. h. 1—$1^1/_2$ cm davon entfernt. Das Geräusch liess sich längs des aufsteigenden Aortenbogens, also zum ersten Interkostalraum und zum Manubrium sterni hin gut verfolgen, verstärkte sich nicht selten in dieser Richtung, war gelegentlich im Jugulum noch intensiver als im zweiten Interkostalraum hörbar, konnte stets als allmählich an Intensität in der Richtung zur Herzspitze abnehmendes Geräusch erkannt werden. Ueber der Spitze oder über der Auskultationsstelle der Mitralis war ebensowenig wie über der Pulmonalis dieses Geräusch hörbar. Ein systolisches deutliches Schwirren konnte ich nur in drei Fällen im zweiten Interkostalraum rechts bzw. im Jugulum fühlen.

Der Charakter des Geräusches war durchaus kein gleichmässiger, in den meisten Fällen handelte es sich um ein kratzendes, rauhes, ziemlich lautes Nebengeräusch. Geräusche, die als musikalisch klingend bezeichnet werden konnten, hörte ich nie. Ebensowenig konnte ich bei häufigen Untersuchungen nie feststellen, dass sich der Charakter des Geräusches irgendwie ändert. Körperliche Anstrengungen, Lagewechsel liessen sowohl die Intensität wie den Schallcharakter unverändert. Was die übrigen Erscheinungen, d. h. den Charakter des 2. Tons, die Herzdämpfung, Puls, Blutdruck etc., betrifft, so ergab sich bei der genauen Verfolgung dieser Einzelheiten folgendes:

In 12 Fällen war der 2. Aortenton ausserordentlich stark akzentuiert, stärker als unter Berücksichtigung des Alters und des 2. Pulmonaltons erwartet werden konnte. In 17 Fällen ergaben Perkussion und Röntgenuntersuchung eine mehr oder weniger ausgesprochene Verbreiterung der Herzdämpfung bzw. Vergrösserung des Herzschattens nach links. Der Spitzenstoss war stets sehr gut fühlbar.

Der Puls zeigte in keinem Falle die Erscheinungen des Pulsus rarus und tardus. Er hatte in den Fällen, in denen eine nennenswerte periphere Sklerose vorhanden war, oft eine Andeutung der als Pulsus tardus bekannten Beschaffenheit, die graphische Registrierung dieser Fälle liess aber keine Veränderung gegenüber dem normalen Pulsbilde erkennen.

Der Blutdruck, nach Riva-Rocci gemessen, bewegte sich in 11 Fällen unter 140 mm Hg, war in 7 Fällen über 160 erhöht und schwankte in 13 Fällen zwischen 140 und 160.

Subjektive Beschwerden, die auf das Herz hindeuteten, waren nur in 10 Fällen vorhanden, d. h. Herzklopfen, auch bei leichten körperlichen Anstrengungen, Angstgefühl in der Brust, in 5 Fällen bestand der ausgesprochene Symptomenkomplex einer Angina pectoris; bei den übrigen 16 Patienten war das lokalisierte Geräusch ein zufälliger Nebenbefund.

Besonderes Interesse musste das Verhalten der Aorta im Röntgenbilde haben. Wir konnten in 22 Fällen Untersuchungen vor dem Röntgenschirm vornehmen, haben bei einigen Patienten auch eine photographische Aufnahme gemacht, um uns von dem Grad der Aortenerweiterung näher zu überzeugen. 12 mal sahen wir, korrespondierend mit der oben angedeuteten mehr oder weniger ausgesprochenen Verbreiterung der Herzdämpfung, ein leichtes, bogenförmiges Hervortreten der Aorta ascendens oberhalb der Silhouette des rechten Vorhofs. Die Ausbuchtung war in den meisten Fällen nicht erheblich, zeigte aber stets deutliche Pulsationen und machte im ersten schrägen Durchmesser keine Veränderung der normalen Konfiguration. Nur 3 mal lag eine aussergewöhnlich starke Ausbuchtung des Aortenbogens vor; 7 mal war der Aortenbogen nicht verändert.



Aetiologisch kommt wohl in erster Linie die Arteriosklerose in Frage, wenigstens in 17 Fällen war nach der Anamnese und dem objektiven Befund Polyarthritis oder Lues auszuschliessen, spielte also mit Wahrscheinlichkeit die Arteriosklerose die Hauptrolle. In gewissem Sinne spricht auch für die Arteriosklerose die Tatsache, dass sich das erwähnte Phänomen hauptsächlich bei älteren Leuten fand, und dass es sich um einen zufälligen Nebenbefund handelte. Denn die Aortitis luetica hat im allgemeinen ja die Tendenz auf die Aortenklappen und auf die Koronargefässe überzugehen und dann schwerere Störungen (Anfälle von Angina pectoris, Aorteninsuffizienz mit ihren sekundären Erscheinungen etc.) auszulösen.

Bei den im jüngeren Lebensalter stehenden Patienten konnte man eher an eine Lues denken, und tatsächlich fanden sich in 6 Fällen ein positiver Wassermann und zugleich in der Anamnese Anhaltspunkte, die die Annahme einer luetischen Aortitis gerechtfertigt erscheinen liessen. Dass bei Luetikern auffällig oft Veränderungen an der Aorta vorkommen, wird neuerdings immer mehr zugegeben. Speziell die Monographien von Stadler und B. G. Gruber berichten über den auffällig hohen Prozentsatz der Mesaortitis luetica und bestätigen, dass man bei 50 pCt. sicherer Lues mit einer Mesaortitis rechnen kann. Rosenberger zählte zwar unter 153 Luesfällen nur 17 pCt. Mesaortitis, Backhaus unter 59 Fällen 27 pCt., Fahr unter 29 Fällen 41 pCt., Stein aber bei 100 Luetikern 52 pCt., Gruber unter 35 Luesfällen 57 pCt., Stadler sogar unter 256 Fällen 82 pCt.

Auch die akute Polyarthritis kommt als ätiologischer Faktor in Betracht, wenn auch seltener als die Syphilis.

Dass die akute Polyarthritis Aortenwandveränderungen nennenswerter Art machen kann, wurde von französischen Klinikern, speziell von Bureau, Besson, Thérèse, Queuille u. a. betont. Von deutschen Klinikern waren Bäumler, Thoma, Arensberger, Lauenstein, Koch, Bernert u. a. diejenigen, die Beobachtungen publizierten, aus denen ein Zusammenhang mit Sicherheit hervorging. Aber die Aortenwandveränderungen nach Polyarthritis treten an Häufigkeit neuerdings zurück, nachdem man die Mesaortitis luetica pathologisch genauer kennen lernte und verfolgte. Ich fand nur 4 Fälle; aber bei diesen war nach der Anamnese die Aetiologie und der Zusammenhang, zumal da es sich um Personen mittleren Alters handelte, sehr wahrscheinlich.

Von der Röntgenuntersuchung kann man vorläufig nur erwarten, dass sie einen Aufschluss gibt darüber, ob der Gefässchatten verbreitert ist, und ob die Verbreiterung eine mehr lokale oder mehr allgemeine ist. Für die Differentialdiagnose zwischen der syphilitischen, arteriosklerotischen oder infektiös bedingten Aortitis spielt die Röntgenuntersuchung keine entscheidende Rolle. Da der Gefässschatten schon physiologisch in Bezug auf seine Konfiguration sehr schwankt, sind exakte Messungen der Schattenbreite der Aorta nur von geringer Bedeutung. In unseren Fällen war aber, wie erwähnt, 12mal eine deutliche Verbreiterung des Gefäss-



schattens zu erkennen, und zwar vorwiegend eine vermehrte Krümmung und Ausbuchtung der aufsteigenden Aorta nach rechts.

In diese Statistik sind nur aufgenommen die lokalisierten systolischen Geräusche über der Aorta. Auf die in unserem Material nicht seltenen Kombinationen mit einem diastolischen Geräusch über der Aorta oder mit Nebengeräuschen über anderen Klappen soll in einer anderen Arbeit näher eingegangen werden.

Ob man das erwähnte Symptom dem klinischen Begriff Aortenstenose unterordnen darf, mag zweifelhaft sein, denn die geringen subjektiven Beschwerden der Patienten und die doch immerhin nur leichten Aortenveränderungen berechtigen kaum dazu. Reine Stenosen mit ihren typischen Folgeerscheinungen, d. h. mit dem ausgesprochenen Pulsus rarus und tardus, mit Stauungserscheinungen (Bronchitis, Herzfehlerzellen, Lungeninfarkte), mit Anfällen von Ohnmacht und Schwindelgefühl haben wir in dem erwähnten Zeitraum überhaupt nicht beobachtet. Es ist nach den klinischen Symptomen wahrscheinlicher, dass das systolische Geräusch nicht durch eine lokalisierte Stenose des Klappenostiums entstanden war, sondern auf Rauhigkeiten der erkrankten Aortenwand und Spannungsveränderungen zurückgeführt werden musste.

Wenn ich trotzdem meine Zahlen mit den von Romberg für die Aortenstenose angegebenen vergleiche, so fällt die Häufigkeit des erwähnten Nebengeräusches auf. Unter 805 organischen Herzgeräuschen fand ich das Symptom in 31 Fällen, d. h. in 3,9 pCt., fast 4 pCt.

Romberg beobachtete unter seinen 670 Fällen nur 28 mal eine Aortenstenose und unter diesen 28 Patienten fanden sich nur 17, d. h. 2,53 pCt., ohne eine gleichzeitige Erkrankung anderer Klappen. D. Gerhardt konnte unter 300 Fällen allerdings 19 mal Aortenstenosen verzeichnen, von diesen 19 hatten 15 reine Stenose = 5 pCt. In den übrigen Fällen handelte es sich um eine Kombination mit Mitralinsuffizienz oder leichter Aorteninsuffizienz und 1 mal um eine akute maligne Endokarditis. Bemerkenswert ist, dass von den 15 Fällen 3 mit deutlichen Kompensationsstörungen, 5 mit leichten und 5 ohne Kompensationsstörungen registriert wurden. Gerhardt berücksichtigt bei dieser Statistik auch die Aetiologie und gibt an, dass es sich 6 mal um eine rheumatische, 6 mal um eine arteriosklerotische, 1 mal um eine luetische, 1 mal um eine akute, septische und 1 mal um eine traumatische Stenose gehandelt hat.

Differentialdiagnostisch erscheint es mir ausgeschlossen, dass ein akzidentelles Geräusch vorlag. Der gleichmässige Charakter, die Intensität, die genaue Lokalisation, das Vorkommen des Geräusches hauptsächlich bei älteren Leuten, die vielen übrigen Nebenerscheinungen, die fast sämtlich, wenn auch nicht immer, in derselben Intensität vorhanden waren, lassen die Möglichkeit eines akzidentellen Geräusches vollständig ausschliessen.

Da bekanntlich Rauhigkeiten der Wand sowohl wie Spannungsveränderungen oder Verengerungen des Lumens durch Druck von aussen systolische Geräusche auslösen können, so könnte man daran denken, dass in den vorliegenden Fällen das Geräusch im wesentlichen auf



Rauhigkeit der Wand und Spannungsveränderungen zurückgeführt werden musste. Die Tatsache, dass sich im Röntgenbilde nur in ca. 50 pCt. eine Veränderung des Aortenschattens fand, spricht nicht unbedingt dagegen. Anderseits muss man bedenken, dass auch leichte Veränderungen der Klappen selbst, die, wenn auch in sehr geringem Grade, zu einer Verengerung des Ostiums führen, Wirbelbewegungen auszulösen imstande sind. Dies ist besonders physikalisch begreiflich, wenn man den Mechanismus des Herzens in der Systole verfolgt. Krehl sagt darüber folgendes: „Das Blut fliesst in Gleitbahnen zu dem Ostium und wird durch dasselbe hindurch in die weite Aorta eingespritzt.“ Bei diesem Einspritzen in die Aorta werden Wirbelbewegungen und Geräusche unbedingt entstehen müssen, wenn lokale, und seien es auch sehr geringe Vorsprünge im Ostium sich dem Blutstrom entgegenstellen, anderseits aber auch dann, wenn das Ausflussrohr mehr erweitert und starr ist. Die physikalischen Grundlagen, die Helmholz und Hope über die Entstehung von Trennungsflächen und Wirbelbewegungen durch Hervorragungen an der Wand des Strömungskanals geschaffen haben, machen die erstere Annahme wahrscheinlich. Aber die Untersuchungen von Hope, aus denen hervorgeht, dass die Weite des Ausflussrohrs von wesentlicher Bedeutung ist für das Auftreten von Reibungen, Widerständen und Geräuschen, lassen den Schluss zu, dass zum mindesten von ebensogrosser Bedeutung sein müssen die Wandveränderungen unabhängig vom Klappenostium. Da ich über die Obduktionsbefunde nicht verfüge, kann ich natürlich über die anatomischen Unterlagen nichts Sicheres sagen. Nach dem klinischen Befund und speziell nach dem Röntgenbilde glaube ich, dass beide Entstehungsmöglichkeiten hier in Betracht kommen.

Es schien mir angebracht, auf dieses Symptom, das klinisch, wie erwähnt, jahrelang bekannt war, nochmal hinzuweisen, weil bei genauer Beobachtuug es sich herausstellte, dass das Geräusch, das differentialdiagnostisch nicht immer zu deuten ist, sich bei herzgesunden älteren Leuten nicht selten vorfand.

Literatur.

1) Arensberger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 78. — 2) Backhaus, Ziegler Beiträge, Bd. 22. — 3) Bäumler, In Pentzoldt-Stintzings Handb. d. Therapie, Bd. 3. S. 714. — 4) Bernert, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69. — 5) Besson, Des artérites d'origine rhumatismale. Étude clin. Lyon 1900. — 6) Bureau, Étude sur les aortites. Paris 1893. — 7) Fahr, Münchener med. Wochenschr. 1906. S. 25 u. 36. — 8) G. B. Gruber, Ueber die Döhle-Hellersche Aortitis. Jena 1914. Fischer. — 9) Koch, Inaug.-Diss. Berlin 1893. — 10) Lauenstein, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 17. — 11) C. Rosenbach, Krankheiten des Herzens und der Gefässe. Leipzig 1897, Urban und Schwarzenberg. — 12) Rosenberger, Inaug.-Diss. Freiburg 1904. — 13) Stadler, Die Klinik der syphilitischen Aortenerkrankungen. Jena 1912, Fischer. — 14) Stein, Zentralbl. für Herz- und Gefässkrankheiten. 1911. Bd. 4. — 15) Thérèse, Des aortites aigues. Gaz. des hôp. de Paris. 1892. — 16) Thoma, Virchows Arch. Bd. 111. — 17) Queuille, Thèse Paris 1906. — 18) Helmholz, Wissenschaftl. Abhandl. Bd. 1. S. 46. — 19) Krehl, Pathologische Physiologie. S. 19. Leipzig, Vogel.



XXXIV.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin.

Zur Kenntnis der Oesophagusdiphtherie.

Von

Dr. **W. Ceelen,** Prosektor am Institut.

Es steht ausser Zweifel, dass die Erreger der Mehrzahl der Infektionskrankheiten eine meist sehr ausgesprochene Prädilektion für bestimmte Organe oder Organgruppen aufweisen. In diese Kategorie gehört auch der Diphtherie-Bazillus. Seine Lokalisation ist ziemlich typisch. Beinahe ausnahmslos bilden die tonsillenartigen Gebilde das Nasenrachenraums den ersten Angriffspunkt für diesen Mikroorganismus und bieten offenbar für sein Haften und seine Weiterentwicklung besonders günstige Verhältnisse. Diese Bevorzugung der Rachengegend ist so charakteristisch, dass man unter der einfachen Krankheitsbezeichnung „Diphtherie“ ohne weiteres die pseudomembranöse Erkrankung der Halsschleimhäute versteht.

Nun gibt es aber Fälle, bei denen eine primäre oder sekundäre Ansiedlung der Diphtheriebazillen auch an anderen Körperteilen beobachtet worden ist mit ganz analogen Folgeerscheinungen, wie sie die Halsdiphtherie aufweist. Diese Fälle sind selten, aber immerhin ist eine ganze Anzahl beschrieben. So führt der um die Diphtherieforschung sehr verdiente Pädiater Heubner in seinem Lehrbuch der Kinderheilkunde diphtherische Membranbildung am Zahnfleisch, im äusseren Gehörgang, an der Analgegend, dem Präputium, der Vulva, der Zungenspitze, an der Haut, insbesondere an wunden Hautflächen, an. Auch spezifisch-pseudomenbranöse Entzündungen der Magenschleimhaut, der Innenfläche puerperaler Uteri, der Konjunktiva des Auges sind beobachtet. Ganz extrem selten scheinen diphtherische Veränderungen des Oesophagus zu sein, wenigstens soweit es sich um erheblichere Erkrankungen handelt. In der mir zugänglichen kasuistischen Literatur habe ich keine diesbezüglichen Angaben oder Beschreibungen auffinden können. Auffallenderweise sind mehrfach Fälle beobachtet, wo Pharynx und Magen ergriffen waren, der Oesophagus dazwischen jedoch verschont blieb. Einmal ist zwar in der Abhandlung von Smirnow (Ueber Gastritis membranacea et diphtherica, Virchows Archiv, Bd. 113) aus der älteren Literatur (Andral, 1829) ein Fall von Oesophagusdiphtherie erwähnt, der histologische Nachweis jedoch, dass es sich um eine echte pseudomembranöse

Oesophagitis handelte, ist nicht erbracht. Auch die bekannten Lehrbücher der pathologischen Anatomie erwähnen in der Hauptsache pseudomembranöse Entzündungen des Oesophagus als Begleiterscheinung anderer Infektionskrankheiten (Typhus, Scharlach, Cholera, Pocken, Masern, Pyämie, Tuberkulose, Pneumonie) oder als Produkte thermischer bzw. chemischer Einflüsse, heben jedoch alle übereinstimmend die grosse Seltenheit echt diphtherischer Veränderungen hervor. Es erscheint dies umso bemerkenswerter, als einesteils durch die unmittelbare Nachbarschaft ein Uebergreifen der Erkrankung von Pharynx auf Oesophagus leicht stattfinden könnte, andererseits bei Diphtheriekranken zweifellos ständig bazillenhaltige, infektionsfähige Bröckel bei der Nahrungsaufnahme und durch Verschlucken den Oesophagus passieren. Unter den in den letzten 7 Jahren im hiesigen Institut sezierten 231 Fällen von Diphtherie konnte in keinem einzigen Falle eine nennenswerte Miterkrankung der Speiseröhre festgestellt werden. Es sei darum ein interessanter Befund näher beschrieben, der in diesem Jahr an dem Oesophagus eines an Diphtherie verstorbenen Kindes erhoben wurde. Es handelt sich wie ich aus der mir von der Kinderklinik der Charité gütigst überlassenen Krankengeschichte entnehme, um ein 3 Jahre altes Mädchen, das am 22. 3. 1914 in die Charité aufgenommen wurde und am 25. 3. 1914 starb. Ein Auszug aus dem Krankenblatt ergibt folgendes:

Eltern gesund, keine Lungen- und Nervenkrankheiten. Geschwister: 1. Patientin, 2. zweijähriger Knabe, hat eben Scharlach und Diphtherie gehabt; vor 6 Tagen aus Scharlachbaracke entlassen. **Diphtheriebazillen-Träger.** Oekonomische Verhältnisse gut: 2 Stuben und Küche, etwas feucht, keine Sonne. Geburt: Zangengeburt, ausgetragen, keine Brust. Lebhaftes Kind, geistig rege, sehr furchtsam und schreckhaft. Frühere Krankheiten: 1913 Diphtherie mit Lähmungen; zweimal Serum bekommen. Nachtrag: Seit 3 Monaten in ärztlicher Behandlung wegen Stuhlverstopfung; es wurde Weilbacher Schwefelwasser verordnet, die Milch verboten. Jetzige Erkrankung: In der Nacht vom 21. zum 22. 3. Fieber (39,5), Erbrechen, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit. Der heute hinzugezogene Arzt schickte das Kind wegen Scharlachverdachtes in die Charité. Infektionsquelle: jüngerer Bruder.

Befund.

Allgemeine Körperkonstitution: Grösse etwa 100 cm; dem Alter entsprechend stark entwickeltes Kind; pastös genährt; geringe Muskulatur, schwammiges Fettpolster. Fontanelle geschlossen. Keine Zeichen von Rachitis.

Sensorium: Ziemlich benommen; antwortet noch auf Fragen, soporös.

Drüsen: Submaxillares: rechts über hühnereigross, schmerzhaft geschwollen; links walnussgross. Cervicales: Bis linsengross vergrössert. Axillares und Cubitales o. V. Inguinales: Bis bohnengross geschwollen.

Kopf: Fontanelle geschlossen. Augen: Pupillen gleichweit, reagieren auf Lichteinfall. Nase: Kein Schnupfen, o. B. Mund: Lippen o. B. Zunge: Grauweiss belegt. Papillen deutlich sichtbar, gerötet. Tonsillen: Vergrössert, gerötet, beiderseits schmutzig-graue Beläge.

Zirkulation: Herzgrenzen: Normal, nicht verbreiterte Herzdämpfung. Herzspitzenstoss in der Mamillarlinie: Töne rein, aber leise; Aktion sehr beschleunigt. Puls nicht besonders kräftig.



Respiration: Thorax: Gleichmässig entwickelt; Lungen nirgends deutlich verkürzter Schall. Hinten rechts und links Rasselgeräusche von mittelblasigem Charakter. Atmung beschleunigt.

Abdomen: Ueberall weich, nirgends druckempfindlich. Keine abnormen Resistenzen. Milz: Etwas vergrössert, palpabel. Leber o. B.

Stuhl: o. B.

Urin: Alb. +, Sacch. —.

Verlauf.

22. 3. Temp. 40,4. **Diphtheriebazillen + (Rachen, Nase)**, 8000 I.-E. (1725) Muskel.

23. 3. Temp. 40,3, 39,9; Resp. 48; Alb. +; Puls 104, 144. Befinden sehr schlecht. Strabismus convergens. Morgens und nachmittags Erbrechen. Puls schwach. Zuckungen in den Armen. Mittags verlegt zur Quarantäne. Stündlich 1 Spritze Kampfer oder Koffein abwechselnd. Zyanotisches Aussehen. Eingnss von Kochsalzlösung. **Alle Speise und Flüssigkeit wird erbrochen.** 8 Uhr Pyramidon 0,01; 10 Uhr 39,5; Nacht sehr unruhig. **Oefteres Erbrechen.** Puls schlecht. Auf der Haut des Abdomens zeigt sich ein aus zahlreichen roten etwa hirsekorngrossen Fleckchen bestehendes (Scharlach) Exanthem.

24. 3. Temp. 40,0; Puls eben fühlbar; Resp. 72; Alb. +; Sacch. —. 6 Uhr morgens: Natr. citric. 10 ccm, **sofort Erbrechen.** 11 Uhr: Spritze Digitalen. Atmung gross und tief. Einguss 3stündlich 100 ccm mit 0,1 Pyramidon und 2 Tropfen Opium; Digalen zweimal 1 Spritze. Lunge: Hinten unten beiderseits mittelblasiges Rasseln. 1 Uhr: 60 ccm 5 proz. Traubenzuckerlösung. Puls wird etwas besser. Das Aussehen ist nicht mehr so zyanotisch. 4 Uhr 30 Min.: **Mehrmaliges Erbrechen.** Sehr schlechter Puls. Digalen 1 Spritze. Da die Blase prall gefüllt ist und kein Urin gelassen wird: Katheterisierung. Kind sehr zyanotisch und fühlt sich kalt an (Temp. 40,9), Wärmeflaschen. 6 Uhr 30 Min.: 52 ccm Rekonvaleszentenserum. Puls etwas besser, ebenso das Aussehen. 50 ccm 5 proz. Traubenzuckerlösung subkutan. 10 Uhr abends wiederum Traubenzuckerlösung subkutan (60 ccm). Nachts abwechselnd stündlich Kampfer und Koffein. Pyramidon 0,1.

25. 3. 6 Uhr morgens: Temp. 41,5. Kind eiskalt anzufühlen und mit kaltem Schweiss bedeckt. Puls klein, kaum fühlbar. 7 Uhr 45 Min. Digalen 1 Spritze. 8 Uhr: Kurzer Krampfanfall. Der Strabismus convergens ist sehr ausgeprägt. 8 Uhr 15 Min.: Exitus.

Schon bei Beginn der Sektion machte der behandelnde Arzt darauf aufmerksam, dass alle Nahrung, feste und flüssige, sofort nach dem Verschlucken wieder erbrochen worden sei. Der ungewöhnliche Brechreiz, der das Krankheitsbild begleitete, liess die Kliniker an eine anatomische Magenveränderung denken und den Verdacht einer Gastromalazie äussern.

Sektionsbefund am 26. 3. 14: S. No. 354. Mädchen, Feldwebelstochter, 3 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Scharlach und Diphtherie.

Anatomische Diagnose: Pseudomembranöse Amygdalitis, Pharyngitis und beginnende Laryngitis. Oedem der aryepiglottischen Falten; konfluierende Bronchopneumonie der beiden Unterlappen und fibröse Pleuraverdickung über beiden Unterlappen; verkäste Mesenterialdrüse. Kleinfingerdicker, wandständiger, das Oesophaguslumen fast völlig stenosierender, pfropfartiger Belag dicht oberhalb der Kardia im unteren Oesophagusdrittel. Milzschwellung. Enteritis nodularis. Parenchymatöse Degeneration von Herz und Nieren. Geringe Verfettung der Leber. Schwellung, Nekrose und hämorrhagische Infiltration der Zervikaldrüsen beiderseits, namentlich rechts.

(Bakteriologisch Diphtheriebazillus ++).



Protokoll der Halsorgane: Schleimhäute ziemlich stark gerötet. Der weiche Gaumen sowie die beiden Tonsillen sind mit grauen bis grau-grünlichen fetzigen, membranösen Auflagerungen bedeckt, die sich teils abziehen lassen, teils an der Unterlage fest ansitzen. Die hintere Pharynxwand zeigt neben der Rötung eine Schwellung der Lymphknötchen. Die Epiglottis ist stark geschwollen, die membranösen Beläge reichen von der rechten Gaumentonsille zum Teil auf die Epiglottis hinüber. Auf der Schleimhaut der Innenseite des Larynx und der Trachea finden sich vereinzelte dunkelbraune Auflagerungen, die jedoch keinen zusammenhängenden Belag bilden, sondern nur umschriebene Flecken. Der Oesophagus hat in den oberen zwei Dritteln eine leicht gerötete spiegelnde Schleimhaut. Beim Aufschneiden des unteren Drittels stösst man mit der Schere auf einen Widerstand; das Lumen ist hier stellenweise fast völlig verlegt. Nach vorsichtigem Aufschneiden sieht man einen grünbraunen, im untersten Teil kleinfingerdicken, ca. 5 cm langen Pfropf, der der Wand ziemlich fest anhaftet. In der obersten Partie legt sich diese bräunlich-graue, zum Teil auch grünlich-braun aussehende Masse mehr membranartig der Oesophaguswand an, wogegen der untere Abschnitt sich stark verdickt, als obliterierender Pfropf das Oesophaguslumen ausfüllt und dicht oberhalb der Kardia aufhört. Die Magenschleimhaut hat graue Farbe, ist erweicht, im übrigen intakt.

Der im Oesophagus gefundene pfropfartige Wandbelag wurde bei der Sektion schon mit grösster Wahrscheinlichkeit als diphtherische Veränderung angesprochen, wegen der eigentümlich bräunlichen Verfärbung war jedoch makroskopisch die Differentialdiagnose eines jauchig zerfallenen thrombotischen Blutgerinnsels mit Bestimmtheit nicht auszuschliessen. Zur Sicherung der Diagnose wurde aus den Massen zwecks bakteriologischer Untersuchung auf verschiedene Nährböden abgeimpft, ferner wurden zur histologischen Untersuchung kleine Stückchen von den Randpartien abgeschnitten. Beide Untersuchungswege bestätigten den geäusserten Verdacht der Diphtherie.

Mikroskopisch sieht man die morphologischen Charakteristika der pseudomembranösen Entzündung. Der Wandbelag, der, wie schon im Protokoll erwähnt ist, sehr verschiedene Dicke hat, besteht histologisch aus einem teils feinfasrigen teils knorrigen Balkenwerk, das bei van Gieson-Färbung eine goldgelbe Färbung annimmt, und in dessen Zwischenräumen Haufen von Erythroxyten, geronnene Serummassen und gelapptkernige Leukozyten, letztere besonders in den tieferen Schichten, eingelagert sind. Die oberflächlichen Partien sind stellenweise völlig nekrotisch und von massenhaften Bakterien durchsetzt. Da, wo der obturierende Pfropf der Schleimhaut fest ansitzt, fehlt das Plattenepithel völlig. Die Oesophaguswand ist hier auffallend stark zellig infiltriert, sowohl von kleinen Rundzellen (darunter eine Anzahl Plasmazellen), als auch von gelapptkernigen Leukozyten. Die Gefässe sind sehr hyperämisch, erweitert; auch in ihnen fällt der Reichtum von polymorphkernigen Leukozyten auf. An anderen Stellen ist unter der fibrinösen Pseudomembran das Plattenepithel noch erhalten und scheinbar völlig intakt. Das von der gewöhnlichen Diphtherie etwas Abweichende und Auffallende in dem mikroskopischen Befund sind die grossen Erythrozytenmengen, die hier und da in zirkumskripten Haufen zwischen den Fibrinmassen angetroffen werden.

Die auf der bakteriologischen Abteilung unseres Instituts vorgenommene Untersuchung hatte folgendes Ergebnis:

Rachenausstrich: grampositive und negative Stäbchen. Milz steril. Rachen und Oesophagus:

Löffler-Serum: Weissliche und gelbliche Kolonien.

Neisser Färbung der weisslichen Kolonien nach 24 Stunden: Stäbchen mit Polkörperchen in typischer Lagerung.

Diagnose: Diphtheriebazillen.

Die Seltenheit der Oesophagusdiphtherie erweckt die Frage: Warum bleibt der Oesophagus fast immer verschont? Insbesondere bedarf auch die Tatsache der Begründung, warum die Magenschleimhaut leichter befallen wird und warum bei bestehender Pharynx- und Magendiphtherie der Oesophagus nicht miterkrankt.

Durch die bakteriologischen Forschungen ist festgestellt, dass das Wachstum der Diphtheriebazillen der Sauererstoffzufuhr bedarf. Sehr ausführlich äussert sich darüber Beck[1]) in seiner zusammenfassenden Arbeit über Diphtherie: „Der Diphtheriebazillus besitzt ein ausgeprochenes Sauerstoffbedürfnis, dementsprechend entwickelt er sich auch am besten auf der Oberfläche von schräg erstarrten Nährböden, oder wenn er auf die Oberfläche des in einer Petrischale zum Erstarren gebrachten Nährmaterials aufgestrichen wird. Damit mögen wohl auch die Misserfolge, die im Anfange der Züchtung entgegenstanden, erklärt werden, indem bei dem früher üblichen Giessen der Agarplatte nur die der Oberfläche am nächsten gelegenen Keime zur Entwicklung gelangten. Wird durch die Bouillon Luft in grösserer Menge durchgeleitet, so ist ein stärkeres Wachstum gegenüber einer anderen nicht mit Luft durchschwängerten Bouillonkultur unschwer zu erkennen."

Auch in einem späteren Sammelreferat über Diphtherie betont Scheller[2]) dieses Sauerstoffbedürfnis: „Der Diphtheriebazillus ist ein ausgesprochener aerober Bazillus. Er wächst am besten bei reichlicher Sauerstoffzufuhr." Bestätigt wird diese Annahme durch die eingangs erwähnten aussergewönlichen Lokalisationen des Diphtheriebazillus. Alle die angeführten Organe oder Organteile stehen mit der äusseren Luft in direktem Kontakt. Wenden wir diese experimentell geschaffene und klinisch bestätigte Grundlage für das Gedeihen des Diphtheriebazillus auf die oben erwähnten Organe an, so ist natürlich die beste Wachstumsbedingung im Nasenrachenraum und dem Respirationstraktus gegeben. Aber auch der Magen enthält in mehr oder minder grosser Menge Luft, die ihm namenlich bei der Aufnahme der Speisen zugeführt wird. Anders steht es mit dem Oesophagus. Im normalen Zustand sind seine Wandungen kollabiert und sein Lumen ist leer. Haben die Speisen den Oesophagus passiert, dann legen sich seine Wände zusammen, Luft und fremder Inhalt wird herausgetrieben und das Lumen bildet, namentlich in den obersten Abschnitten, einen schmalen, engen Spalt. Der dadurch fehlende Luftgehalt darf wohl als einer der wesentlichen Faktoren für das schlechte Gedeihen des Diphtheriebazillus im Oesophagus ausgesprochen werden.

Dazu tritt als zweite nicht zu unterschätzende Ursache die geringe Möglichkeit eines längeren Verweilens der Diphtheriebazillen auf der

1) Beck, Kolle-Wassermanns Handb. der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 2.
2) Scheller, Diphtherie, Kolle-Wassermann, 2. Ergänzungsband 1909.



Oesophagusschleimhaut. Während der Nasenrachenraum mit seinen vielen Winkeln und Ecken dem Diphtheriebazillus reichlich Gelegenheit bietet, sich einzunisten, verhindert die anatomische Beschaffenheit der ziemlich glatten Oesophagusschleimhaut ein leichtes Haften der Bazillen. Ganz besonders aber wird der Durchtritt der aufgenommenen festen und flüssigen Nahrungsstoffe durch den Oesophagus dazu beitragen, dass rein mechanisch die mitgeschluckten oder etwa dem Epithel aufsitzenden Bazillen weiter befördert und von der Schleimhaut abgeschwemmt werden. Schliesslich sei noch eines dritten, allerdings wohl weniger bedeutungsvollen Momentes gedacht, nämlich der chemischen Reaktion der einzelnen Abschnitte des Digestionstraktus. Der Diphtheriebazillus gedeiht am besten auf schwach alkalischem Nährboden, weniger gut auf neutralem, schlecht oder garnicht auf sauerem. Während nun durch das Vorhandensein des Speichels die Pharynxschleimhaut leicht alkalische Reaktion aufweist, der Pharynx also auch aus diesem Grunde ein Optimum für das Diphtheriebazillenwachstum darstellt, reagiert die Oesophagusschleimhaut neutral. Dadurch bietet sie den eindringenden Bazillen einen schlechteren Nährboden und geringere Chancen zur Weiterentwicklung. Nun müsste selbstverständlich von diesem Gesichtspunkt aus die Magenschleimhaut das allerungeeignetste Substrat sein, zum mindesten ungeeigneter wie der Oesophagus, denn normalerweise hat sie sauere Reaktion, und trotzdem lehrt die Erfahrung das Gegenteil. Die Erklärung gibt uns die Tatsache, dass bei hochfiebernden, dekrepiden Individuen die Magenreaktion häufig nicht mehr deutlich sauer ist. Durch die Untersuchung von Grünfelder[1]), der durch künstliche Infektion bei Tieren Temperaturerhöhungen hervorrief und dabei das Verhalten des Magensaftes kontrollierte, ist erwiesen, dass bei Temperaturanstiegen, also bei Fieber, die Magensaftsekretion darniederliegt, die Azidität dementsprechend stark herabsinkt. Dazu kommt, dass garnicht selten, insbesondere bei Erbrechen, ein Rückfluss von Duodenalinhalt in den Magen zustande kommt, und damit eine Ueberneutralisation des geringen Säuregrades bis zu deutlicher alkalischer Reaktion stattfinden kann.

Aehnliche Resultate wie Grünfelder erzielte A. Fischer[2]) durch künstliche Uebererwärmung von Hunden im Heissluftkasten.

Die Gründe, warum es in dem vorliegenden Fall zu einer Ansiedlung und Ausbreitung der Diphtheriebazillen in der Oesophagusschleimhaut gekommen ist, lassen sich mit Sicherheit nicht eruieren. Die Lokalisation in der Nähe der Kardia legt natürlich den Gedanken nahe, dass vielleicht bereits während des Lebens in das untere Oesophagusdrittel eingedrungener

1) Grünfelder, Die Beeinflussung der Magensaftsekretion durch Infektion und deren Folgen auf die Magendarmstörungen des Säuglings. Zeitschr. f. exp. Patholog. u. Therapie. Bd. 16, 1914.

2) A. Fischer, Internationale Beiträge z. Pathol. u. Therapie der Ernährungsstörungen. Bd. 3.



Magensaft die Schleimhaut gereizt, daselbst kleine Defekte hervorgerufen hat und so das Eindringen von Diphtheriebazillen in die Oesophaguswand erleichterte und ermöglichte, wenn auch sichere Beweise hierfür nicht zu erbringen sind.

Anatomisch ist der Fall zweifellos eine Seltenheit, da es sich nicht um eine von den Halsschleimhäuten kontinuierlich auf das obere Oesophagusende fortgeleitete Oesophagusdiphtherie handelt, sondern um eine entfernt von der primären Infektionsquelle metastatisch entstandene pseudomembranöse Oesophagitis, und da eine Membranbildung vorliegt, deren Dickendurchmesser eine ungewöhnliche Dimension erreicht. Klinisch bietet er insofern Interesse, als er zeigt, welch beträchtliche mechanische Hindernisse durch diphtherische Beläge im Oesophagus geschaffen werden können, denn das Kind war, nach der klinischen Angabe, unfähig, irgendwelche Speisen aufzunehmen und bei sich zu behalten.



XXXV.

Aus der med. Klinik in Basel (Direktor: Prof. D. Gerhardt).

Ueber den anakroten Puls an der Arteria carotis und Arteria subclavia bei Aorteninsuffizienz.

Von

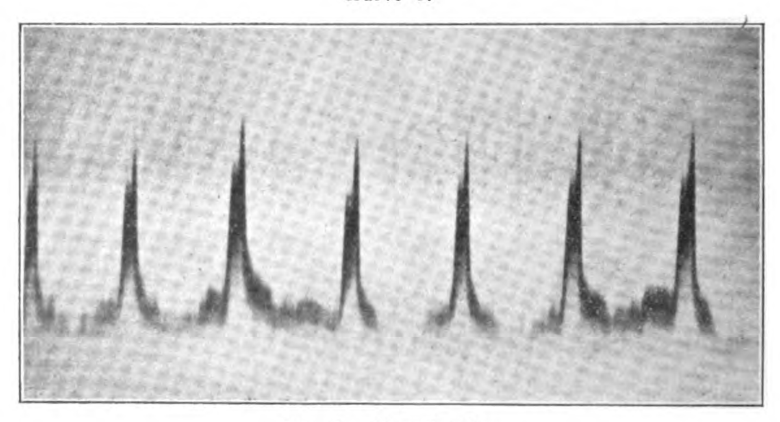
Dr. **M. Lüdin.**

(Mit 13 Kurven im Text.)

Bei der Untersuchung einiger Fälle von Aorteninsuffizienz fiel an der stark pulsierenden Arteria carotis ein deutlicher systolischer Doppelschlag auf; noch besser ausgeprägt war die Doppelwelle an der Arteria subclavia.

Bei der Palpation dieser Arterien fühlte man deutlich zwei rasch aufeinander folgende Erhebungen; diese liessen sich auch graphisch gut

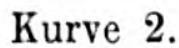
Kurve 1.



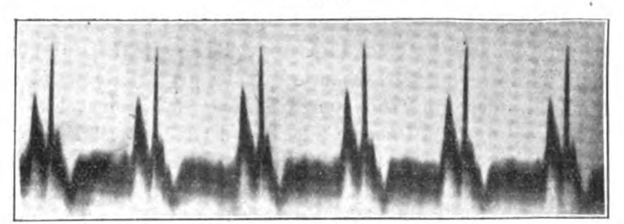
Pat. O. Karotispuls.

darstellen. Um vor etwaigen Hebelschleuderungen ganz sicher zu sein, benutzten wir die Registriervorrichtung des v. Kriesschen Tachographen und brachten die empfindliche Flamme durch Schlauch und angedrückten Trichter mit der Arterie in Verbindung. Das Gaspulsbild zeigt zwei nahe beieinander liegende Zacken, von denen die zweite etwas höher steigt als die erste (Kurve 1 und 2). Auch auf dem Sphygmogramm ist der zweimalige Anstieg im aufsteigenden Kurvenschenkel deutlich sichtbar (Kurve 3 und 4). Von den beiden Zacken erscheint bei der

Palpation die zweite unzweifelhaft als die kräftigere, als die Hauptzacke. An der Arteria radialis entsprach dagegen, wie gewöhnlich, der Hauptiktus dem ersten Anstieg, und daraus ergab sich für die meisten unserer



Kurve 2.



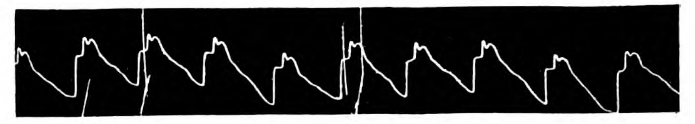
Pat. Ha. Subklaviapuls.

Kurve 3.



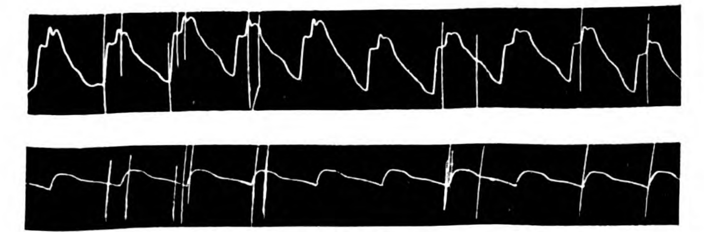
Pat. O. Karotis.

Kurve 4.



Pat. Ha. Subklavia.

Kurve 5.



Pat. Ha. Oben Subklavia, unten Radialis.

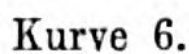
Fälle der zunächst überraschende Befund, dass der Hauptiktus an der Subklavia und an der Radialis gleichzeitig zu erfolgen schien (Kurve 5).

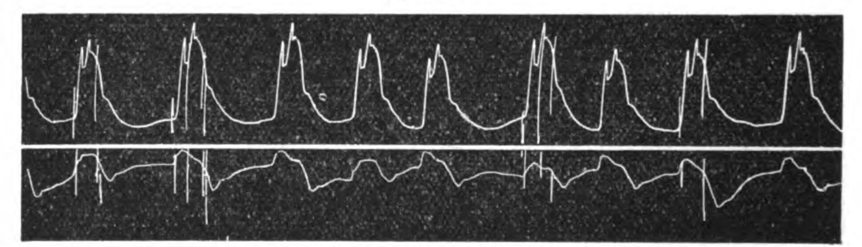
Bei der Auskultation über Karotis und Subklavia war bei einigen Patienten ein dumpfer Doppelton zu hören; bei anderen Aorteninsuffizienzkranken fehlte dieser Doppelton, obschon sich graphisch und palpatorisch die zweimalige Erbebung nachweisen liess.

Der Gedanke lag nahe, den Doppelschlag in Zusammenhang zu bringen mit dem Kruraldoppelton (Fraentzel) oder mit dem Duroziezschen Doppelgeräusch (Duroziez).

Der Traubesche Doppelton hat allerdings verschiedenerlei Deutungen erfahren; es ist ihm auch jegliche pathognomonische Bedeutung für die Aorteninsuffizienz abgesprochen worden (Matterstock).

Während von einigen Autoren (Traube, Riegel, Geigel und Voit) der Doppelton erklärt wird durch den raschen Uebergang der Arterienwand vom Zustande niederer Spannung in den einer höheren Spannung und umgekehrt, sehen andere (Duroziez, Bamberger) die Ursache des ersten Geräusches in einer rückläufigen Welle, die eben nur bei Schlussunfähigkeit der Aortenklappen möglich sei. Friedreich, Schreiber machten auf die Kruralvenentöne aufmerksam; Landois lässt den ersten Ton durch Kontraktion der Vorkammer, den zweiten Ton durch jene der Kammer erstehen; Loewit spricht von zwei vom Ventrikel ausgehenden Wellen, wovon die zweite, während der Diastole zuerst zentripetal reflektiert, von der Ventrikelwand nochmals zentrifugal zurückgeworfen werde. Talma betrachtete die Geräusche als Produkt von Flüssigkeitsschwingungen; Preissendörfer glaubte, dass Pulsus bigeminus Kruralarteriendoppelton zu erzeugen vermöge, und Hoffmann endlich ist der Ansicht, dass der Druck des Hörrohres allein beschuldigt werden müsse.


Kurve 6.



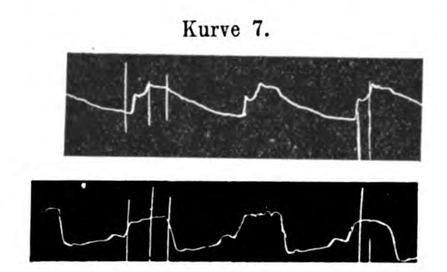
Pat. W. Oben Subklavia, unten Spitzenstoss.

Die aus den eben zitierten Angaben ersichtliche grosse Meinungsverschiedenheit macht es sehr wahrscheinlich, dass tatsächlich verschiedenerlei Phänomene beschrieben worden sind. Die meisten Autoren stimmen allerdings darin überein, dass der erste Ton während der Herzsystole (Arteriendiastole), der zweite während der Herzdiastole (Arteriensystole) auftrete. Bei unseren Patienten fühlte man beide Wellen so rasch aufeinander folgen, dass sie beide als herzsystolisch imponierten; die gleichzeitige Registrierung von Spitzenstoss und Subklaviapuls zeigt uns auch, dass tatsächlich beide Erhebungen in die Zeit der Herzsystole fallen (Kurve 6 und 7). Für uns kämen also nur systolisch-systolische Doppeltöne in Betracht; diese gibt es aber auch, freilich nicht häufig. Sie wurden zuerst von C. Gerhardt beschrieben, und ihr seltenes Vorkommen haben auch Friedreich, Schreiber u. a. zugegeben. Vielleicht ist bei der Aorteninsuffizienz die Ursache für die Entstehung dieses arteriendiastolischen Kruraldoppeltones dieselbe wie für den Doppelschlag an der Arteria subclavia. Auf die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges soll später noch hingewiesen werden.

Wenn wir uns in der Literatur nach einer Erklärung für die Anakrotie des Karotis- und Subklaviapulses bei Aorteninsuffizienz umsehen, so finden wir bei Landois die Ansicht vertreten, dass die erste Erhebung dargestellt werde von einer Welle, die durch die Kontraktion des Vorhofes durch die schlussunfähigen Aortenklappen hindurchgetrieben werde. Demnach würde also die anakrote Welle noch in die Ventrikeldiastole fallen; für den herzsystolischen Doppelschlag kommt die Erklärung von Landois schon deshalb nicht in Betracht.

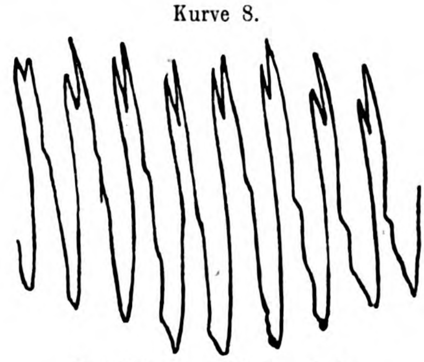
Wenn wir aber die Karotiskurve, wie sie Landois abbildete (Kurve 8), betrachten, so möchten wir Matterstock beistimmen, wenn er sagt, „dass auch ein

Kurve 7.



Pat. Hr. Oben Subklavia, unten Spitzenstoss.

Kurve 8.



Karotiskurve nach Landois.

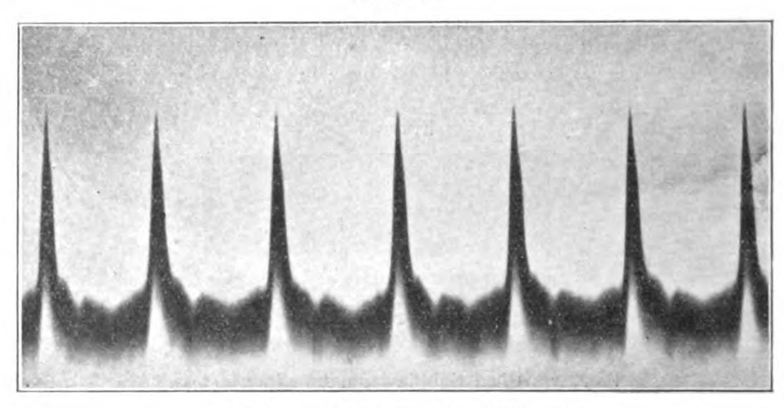
hypertrophierter Vorhof zu solcher Hebelwirkung nicht hinreiche, und dass vielmehr die ganze Kraft eines stark hypertrophierten linken Ventrikels sich eine so steile Aszension forziere."

Die ältere, von Obrastzow neuerdings wieder vertretene Auffassung, welche die Ursache des doppelschlägigen Pulses in absatzweiser Kontraktion des linken Ventrikels sucht, lässt sich heute, wo das Elektrokardiogramm einen Massstab für diese Frage bietet, kaum mehr aufrecht erhalten. Die Elektrokardiogramme unserer Aorteninsuffizienzkranken boten auch keine Abweichung von der normalen Kurvenform, welche die Annahme einer solchen Bisystole rechtfertigen könnte. Schon früher haben v. Frey und Krehl auf die Unwahrscheinlichkeit einer doppelten Herzsystole hingewiesen.



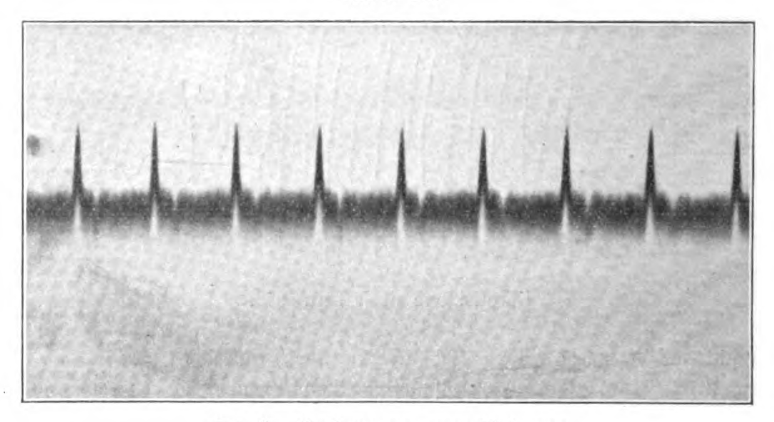
Hoorweg gibt für den Anakrotismus, den er bei seinen Versuchen mit elastischen Röhren auftreten sah, als Ursache an, dass die Versuchsröhre anfänglich vollkommen leer gewesen sein müsse, und dass dadurch zwei Perioden entstanden seien: erstens die der Füllung und zweitens die der Ausdehnung. Bei der Aorteninsuffizienz ist der diastolische Blutdruck herabgesetzt; während der Diastole fliesst ein Teil des Blutes

Kurve 9.



Pat. Ha. Tachogramm vom Oberarm.

Kurve 10.



Pat. O. Tachogramm vom Unterarm.

wieder zum Ventrikel zurück; dadurch werden bei jeder stärkeren Aorteninsuffizienz „die Arterien zwischen den einzelnen Pulsen abnorm leer und weich" (Romberg). Sie bieten also ein ähnliches Verhalten, wie die erwähnten Versuchsröhren von Hoorweg. Wenn wir daraus einen Analogieschluss ziehen wollten, so müssten die beiden Wellen zusammen sich zentrifugal fortbewegen. Auf den Tachogrammen mit dem Kriesschen Blechärmel von Oberarm und Vorderarm haben wir nur eine Zacke feststellen können (Kurve 9 und 10); ebenso auch auf den Sphygmogrammen.

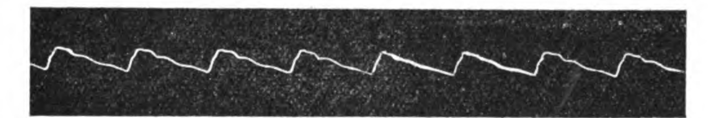
Nur in einem einzigen Fall gelang es eine Kurve der Arteria brachialis (im Sulcus bicipitalis medialis) zu schreiben, die ebenfalls noch eine schwache anakrote Zacke aufweist (Kurve 11b). Ein Vergleich mit der Kurve der gleichseitigen Subklavia (Kurve 11a) zeigt uns, dass die Zacken hier unverkennbar etwas weiter auseinanderliegen, als bei der Arteria brachialis. Auf der Kurve der gleichseitigen Arteria cubitalis (Kurve 11c) ist die anakrote Erhebung nicht vorhanden, während sonst die Kurve die gleiche Form aufweist, wie diejenige der Arteria

Kurve 11a.



Pat. St. Arteria subclavia.

Kurve 11b.



Arteria brachialis.

Kurve 11c.



Arteria cubitalis.

Kurve 11d.



Arteria radialis.

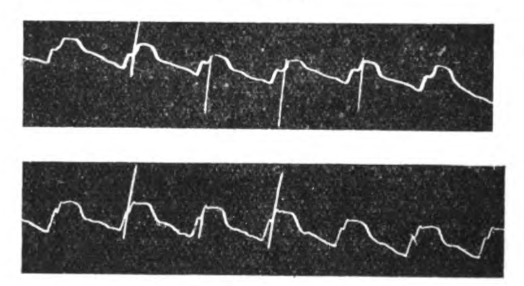
brachialis. Die Kurve der gleichseitigen Arteria radialis (Kurve 11d) ist deutlich steiler und spitzer. Bei zwei anderen Patienten war an der Arteria axillaris die Doppelerhebung ebenfalls nachweisbar (Kurve 12 und 13). Auch hier ist deutlich zu erkennen, dass die Distanz zwischen den beiden Zacken an der Axillaris eine kleinere ist als auf den gleichzeitig aufgenommenen Subklaviakurven. Da aber, wie v. Frey und Krehl betonen, die einzelnen Teile des Pulses in den entfernteren Arterien nicht gegeneinander verschoben sein können, so dürfen wir wohl aus der erwähnten Distanzverschiedenheit schliessen, dass die beiden Wellengipfel sich nicht gemeinsam fortbewegen, dass also die





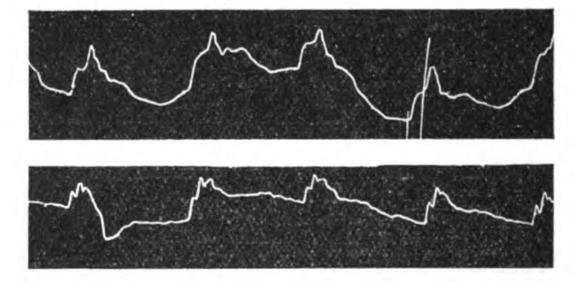
anakrote Kurve nicht zwei zentrifugal laufenden Wellen ihre Entstehung verdankt; dementsprechend kann auch die Erklärung, die Hoorweg für seine Resultate mit den Versuchsröhren angab, für die Doppelerhebung bei Aorteninsuffizienz nicht angewandt werden. Wir glauben vielmehr, dass die Erscheinung auf eine gleichnamige Reflexion zurückzuführen ist; die erste Erhebung in unseren Kurven ist bedingt durch die Ventrikelsystole, die zweite Erhebung durch eine superponierte Reflexwelle. Für die Annahme einer Reflexion spricht besonders das Verhalten der erwähnten Axillaris- und Brachialiskurven, aus denen hervorgeht, dass die

Kurve 12.



Pat. W. Oben Subklavia, unten Axillaris.

Kurve 13.



Pat. Hr. Oben Subklavia, unten Axillaris.

beiden Wellen peripher näher beieinander liegen als an den mehr zentral gelegenen Gefässen (Karotis und Subklavia). Wir möchten ferner annehmen, dass die Reflexion am distalen Teile des Oberarms oder am Unterarm zu Stande kommt; dazu stimmen auch unsere Tachogramme vom Ober- und Unterarm und die Sphygmogramme der Arteria cubitalis und radialis, welche regelmässig die Doppelerhebung vermissen liessen.

Der Einwand, dass Reflexwellen sich nicht im systolischen Teil einer Arterienkurve bemerkbar machen können, ist schon von v. Frey und Krehl widerlegt worden; ebenso hat O. Frank in seiner Arbeit über die Leistungen seines Spiegelmanometers Erhebungen im systolischen Teil der Aortenkurve beschrieben, die er auf Reflexwellen zurückführt.



Nach dem Gesagten ist es nicht ausgeschlossen, dass auch in der Arteria cruralis eine ähnliche Reflexion sich abspielt, und es ist zuzugeben, dass der früher erwähnte herzsystolische Doppelton an der Arteria cruralis einem ähnlichen Reflexvorgang seine Entstehung verdanken kann.

Das beschriebene anakrote Pulsbild der Arteria carotis und subclavia ist besonders auch noch dadurch auffällig, dass es so sehr abweicht von der Form des Pulsus celer an der Radialarterie, wie wir sie als charakteristisch für die Aorteninsuffizienz kennen. Zur Erklärung dieser merkwürdigen Verschiedenheit müssen wir uns erinnern an die bekannte Tatsache, dass die Pulswelle auf ihrem Verlauf zur Peripherie umgeformt wird, und dass der periphere Puls sowieso ein spitzeres Aussehen aufweist als der zentrale, der eher bogenförmig sich hinzieht; so zeigte z. B. nach der Angabe von O. Frank auch eine Kurve der Arteria cubitalis, beim herzgesunden Menschen, den Gipfel noch nicht, der an der Radialis auffällig hervortrat. Den gleichen Formunterschied zwischen Arteria cubitalis und radialis demonstriert uns auch Kurve 11c, 11d.

Beim zentralen Puls haben wir folgende Abschnitte des systolischen Teiles zu unterscheiden (O. Frank): die Anfangsschwingung, den systolischen Hauptteil, die Inzisur (zum Teil).

Die Anfangsschwingung soll in ihrer Form verändert werden können durch einen Wechsel des Blutdruckes; ebenso soll die Dauer dieser Schwingung beim Pferd und auch beim Menschen länger sein als bei kleinen Tieren; der Grund hierfür wäre nach O. Frank darin zu suchen, „dass entweder die Elastizität des Systems bei diesen grösseren Tieren geringer ist als bei kleineren, oder dass die wirksame Masse bei den grösseren Tieren grösser ist als bei den kleineren Tieren."

Gerade diese beiden wichtigen Faktoren, die geringe Elastizität und die grössere wirksame Masse spielen bei der Aorteninsuffizienz eine hervorragende Rolle, und man kann sich wohl ohne Zwang gut vorstellen, wie gerade durch sie die Anfangsschwingung bei der Aorteninsuffizienz eine solche Stärke erreicht, dass sie sich in dem leeren Gefässsystem stossweise bis in die peripheren Aeste fortpflanzt und so den schnellenden Puls an der Radialis hervorruft. Die nachfolgende Hauptschwankung ist an den zentralen Arterien noch ausgeprägt, wie auch aus unseren Karotis- und Subklaviakurven ersichtlich ist, und bedingt die mehr bogenförmige Gestalt des zentralen Pulses; auf dem Wege zur Peripherie wird sie umgeformt und lässt dadurch die stark andrängende Anfangsschwingung als steil ansteigende Welle deutlicher hervortreten.

Es ist klar, dass es sich bei unseren anakroten Kurven nicht etwa um ein Kunstprodukt, hervorgerufen durch Schleudern des Hebels oder durch mangelhafte Registrierung handeln kann. Denn die Doppelwelle war deutlich zu fühlen, die Gasflamme zeigte unverkennbar die beiden Erhebungen an; ferner gelang es uns nie bei zahlreichen Kontrollunter-



suchungen an Patienten oder an gesunden Menschen einen anakroten Kurvenverlauf an der Karotis und Subklavia nachzuweisen. Es fragt sich, warum gerade bei Aorteninsuffizienz dieser Doppelschlag so deutlich sich vorfindet. Der Grund wird darin zu suchen sein, dass bei der Aorteninsuffizienz der dilatierte und stark hypertrophierte Ventrikel eine grössere Blutmenge mit grösserer Macht in die diastolisch abnorm entleerte Arterie treibt — daraus resultiert auch die „grössere wirksame Masse" — und dass ferner, wie Friedreich hervorhob, gerade bei Aorteninsuffizienz die dem Herzen zunächst gelegenen grossen Arterienstämme vorwiegend Störungen ihrer Elastizität erleiden. An den Teilungsstellen solcher veränderter Gefässe muss auch leichter eine Reflexion zu Stande kommen können. Diese Erklärung scheint uns für den Doppelschlag und den dadurch bedingten Anakrotismus an der Karotis und Subklavia am wahrscheinlichsten; jedenfalls berechtigt die häufige Beobachtung dazu, die Aufmerksamkeit auf dieses Phänomen zu lenken.

Ich möchte hier noch anführen, dass Zollinger über die Entwicklung einer anakroten Welle an der Karotis nach künstlicher Aorteninsuffizienz beim Tiere berichtet. Wir haben die Versuche wiederholt und bei Kaninchen künstliche Aorteninsuffizienz erzeugt. Es gelang aber nur in einem einzigen Versuche, eine anakrote Karotiskurve zu erhalten. Auch durch Experimente mit elastischen Schläuchen hofften wir dem Wesen der anakroten Pulsform näher zu kommen. Die Versuche haben jedoch kein eindeutiges Resultat ergeben, so dass wir daraus keinen bindenden Schluss zu ziehen wagen.

Literatur.

1) Bamberger, Ueber Doppelton und Doppelgeräusch in der Art. cruralis. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1877. Bd. 18. — 2) Duroziez, Du double souffle intermittant crural comme signe de l'insuffisance aortique. Paris 1861. — 3) Fraentzel, Ueber zwei eigentümliche Phänomene bei Insuffizienz der Aortenklappen. Berliner klin. Wochenschr. 1867. — 4) O. Frank, Der Puls in den Arterien. Zeitschr. f. Biol. Bd. 46. N. F. 27. — 5) v. Frey u. Krehl, Untersuchungen über den Puls. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1890. — 6) Friedreich, Ueber Doppelton an der Kruralarterie, sowie über Tonbildung an den Kruralvenen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1878. Bd. 21. — 7) Derselbe, Krankheiten des Herzens. Virchows Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. — 8) Geigel u. Voit, Lehrb. der klin. Untersuchungsmethoden. 1895. — 9) C. Gerhardt, Ueber die Verwendung der empfindlichen Flamme usw. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 16. — 10) D. Gerhardt, Herzklappenfehler. Nothnagel, Spez. Path. u. Ther. 1913. — 11) Hoffmann, Der Durozieʒsche Doppelton usw. Berliner klin. Wochenschr. 1872. — 12) Hoorweg, Ueber die Blutbewegung in den menschlichen Arterien. Arch. f. die ges. Physiol. 1890. Bd. 46. — 13) v. Kries, Ueber ein neues Verfahren zur Beobachtung der Wellenbewegung des Blutes. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1887. — 14) Landois, Graphische Untersuchungen über den Herzschlag. 1876. — 15) Loewit, Zur Entstehung des Kruraldoppeltones bei Aortenklappeninsuffizienz. Prager med. Wochenschr. 1879. — 16) Matterstock, Die auskultatorischen Erscheinungen der Arterien. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1878. Bd. 22. —



17) Obrastzow, Ueber die kontinuierliche in zwei Absätze geteilte Kontraktion usw. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 2. — 18) Preissendörffer, Zur Genese des Kruraltones. Ebenda. 1879. — 19) Riegel, Ueber den Doppelton in der Art. cruralis bei Aorteninsuffizienz. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1871. Bd. 8. — 20) Romberg, Lehrb. der Krankh. des Herzens und der Blutgefässe. 1906. — 21) Schreiber, Entstehung und Bedeutung der Doppeltöne im peripheren Gefässsystem. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1881. Bd. 28. — 21) Talma, Beiträge zur Theorie der Herz- und Arterientöne. Ebenda. 1875. Bd. 15. — 22) Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathol. u. Physiol. 1871. — 23) Zollinger, Zur experimentellen Pathologie und Therapie der akuten Aorteninsuffizienz. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 61.

XXXVI.

Aus der inneren Abteilung des jüdischen Krankenhauses zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Strauss).

Ueber Kreatin- und Kreatinin-Ausscheidung bei Diabetikern und Nephritikern.

Von

Dr. **D. Lampert,** Warschau.

Die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin ist in zahlreichen Untersuchungen studiert worden, jedoch können aus methodischen Gründen nicht alle Untersuchungen der Kritik standhalten. Eine brauchbare kolorimetrische Methode hat vor einigen Jahren Folin ausgearbeitet. Folin nahm als Vergleichsflüssigkeit eine halbnormale Kaliumbichromatlösung, deren Färbung nahezu identisch mit der Farbe ist, welche eine alkalische Lösung von Kreatinin mit einer solchen von Natriumpikrat gibt. Folin hat gezeigt, dass die täglich ausgeschiedene Menge des Kreatinin bei gesunden Individuen bei fleischfreier Diät sowohl von der Menge des Gesamtstickstoffes als von der Menge des Harns unabhängig ist, und dass die Ausscheidung des Kreatinins unter normalen Verhältnissen eine für jedes Individuum annähernd konstante Grösse darstellt. Normaler frischer Harn enthält, gleichgiltig ob er sauer oder alkalisch ist, Kreatinin und zwar etwa 1,3—1,7 g pro Liter. Folin fand, dass bei reichlicher Zufuhr von kreatinreicher Nahrung das Kreatin zum Teil wieder als Kreatin im Harn ausgeschieden wird, während bei kreatinarmer Nahrung kein Kreatin im Urin gefunden werden kann. „Kreatin is, in contradistinction from Kreatinin not a waste product, but a food". Es ist also nur Kreatinin ein normales Stoffwechselprodukt, während Kreatin bei Gesunden im Harn nur dann auftritt, wenn eine überreichliche Kreatinzufuhr stattgefunden hat. Mit älterer Methodik hatte schon Gruber festgestellt, dass bei sehr reichlicher Fleischzufuhr das Kreatin nicht im Körper zurückbleibt, sondern dass es innerhalb 24 Stunden wieder ausgeschieden wird. In einer Publikation von Lafayette Mendel und William Rose sind weiterhin Versuche mitgeteilt, welche dafür sprechen, dass Kohlehydrate imstande sind, die Ausscheidung von Kreatin beim Hungertiere zu vermindern, während Fette und stickstoffreiche Nahrung eine solche Wirkung vermissen lassen. Die genannten Autoren glauben, dass bei Gegenwart von Kohlehydraten mehr Kreatin oxydiert und in Harnstoff umgewandelt wird. Die Ausscheidung von Kreatin zeigt also eine gewisse Analogie zum Verhalten der Azetonkörper bei Kohlehydratzufuhr bzw. Kohlehydratmangel.



Der Zusammenhang zwischen Kreatin und Kreatinin im lebenden Organismus ist indessen noch nicht genügend sichergestellt. Die Annahme Mellanbys, dass sich zunächst — und zwar besonders in der Leber — Kreatinin und dann erst Kreatin bildet, steht die Meinung von Hoogenhuyze und Verploegh gegenüber, nach welcher sich Kreatin als Stoffwechselprodukt in verschiedenen Organen bildet. Versuche an Eckschen Fisteln (Zalaskin und Zalesky, London und Bojarsky, Foster und Fisher) haben gezeigt, dass ausser der Leber auch noch andere Organe an der Produktion von Kreatin beteiligt sind. Durch das Blut soll das Kreatin je nach dem Umfang seiner Bildung in die Gewebe abgeführt werden, wobei ein grosser Teil des Kreatins weiter oxydiert und ein anderer Teil in Kreatinin umgesetzt und durch die Niere entfernt wird.

Zum Studium der Pathologie des Kreatininstoffwechsels hat Schaffer die Folinsche Methode bei 200 verschiedenen Krankheitsfällen angewandt. Er fand eine Vermehrung der Kreatinausscheidung in Fällen, die mit rapider Einschmelzung von Muskelsubstanz einhergingen, so z. B. bei Fieber, bei Morbus Basedowii, bei kachektischen Personen und bei Frauen in den ersten Tagen des Wochenbettes (Involution des Uterus), ferner im Hungerharn. Eine Vermehrung des Kreatins fand Mellanby auch bei 2 Fällen von Leberkarzinom. Vas fand bei einem Falle von Inaktivitätsatrophie der Muskeln Kreatin und vermutete, dass das Auftreten von Kreatin mit dem Zerfall des Muskelgewebes in Verbindung zu bringen ist. Vor kurzem berichteten auch Underhill und Rand über den Befund grosser Mengen von Kreatin bei Vomitus gravidarum. Underhill deutete diesen Befund als Folge der Inanition. Eine Verminderung von Kreatinin wurde bisher vor allem bei myelogener Leukämie, bei Morbus Basedowii, bei schweren Funktionsstörungen der Leber, bei vorgeschrittenen Nierenerkrankungen, sowie bei Altersschwäche, Paralyse, Melancholie und Neurasthenie (Roux und Tuillandier) gefunden.

Von den bisher gewonnenen Ergebnissen möchte ich etwas genauer die bei Diabetes und Nephritis erhobenen Befunde erörtern. Bei Diabetes wurde früher hauptsächlich eine Vermehrung der Menge des ausgeschiedenen Kreatinins angegeben (Maly bis 7 g pro die, Senator bis zu 2 g pro die). Bei neueren Untersuchungen bei Diabetikern ist durch diejenigen von Krause, Taylor, Grafe und Wolf, und vor allem durch die auf der Umberschen Abteilung ausgeführten Untersuchungen von Bürger und Machwitz eine Vermehrung des Kreatingehaltes festgestellt worden. Die letztgenannten Autoren kamen zum Schlusse, dass leichte Diabetiker ohne Azetonausscheidung sich wie gesunde Menschen verhalten, dass Diabetiker mit mässiger Azetonausscheidung, die noch durch Diät zu beeinflussen sind, Kreatin ausscheiden in Abhängigkeit von Fleischzufuhr, dass aber schwere Diabetiker mit starker Azetonurie und sinkender Toleranz unabhängig von der Ernährung dauernd Kreatin ausscheiden und dass die Azidose auf das Auftreten von Kreatinurie von bestimmendem Einfluss sein muss.

Bei Nephritikern wurde schon längst von Hofmann eine verminderte Ausscheidung von Kreatinin im Harn bei schwerer Nephritis gefunden. Besonders war dies bei stark verminderter Diurese zu beobachten (Grocco). Andere Forscher, wie Zanoni, Troitzki und Mohr fanden dagegen für Kreatinin günstigere Ausscheidungsbedingungen als für andere Stickstoffsubstanzen, z. B. Harnstoff. Zanoni kam zu der Auffassung, dass die Kreatinausscheidung bei den chronischen interstitiellen Nephritiden mehr leidet, als bei den akuten Formen. Von besonderem Interesse sind die Ausscheidungsverhältnisse des Kreatinins bei Urämischen. Landois hatte gezeigt, dass Kreatinin bei direkter Einwirkung auf die Hirnrinde im Tierversuch Krampf und Koma erzeugen kann und ältere Analysen (Schottin, Hoppe und Oppler) hatten eine Vermehrung des Kreatins im Blute Urämischer ergeben. Die von Shaffer, Skutetzki und Hoogenhuyze mit neuerer Methodik vorgenommenen Untersuchungen zeigten immer eine Verminderung des Kreatiningehaltes im Harn. Der zuletzt genannte Autor wandte sogar die Methode der Kreatininbestimmung für Funktionsprüfungen der Nieren an, indem er den Harn jeder Niere getrennt auf Kreatinin untersuchte.

Nachdem von verschiedenen Seiten festgestellt wurde, dass alimentäre Momente, so insbesondere die Darreichung von Fleisch, stärkerer Bouillon, fleischextrakthaltigen Saucen, das Ergebnis der Untersuchung zu beeinflussen vermögen — Ellinger hat direkt von einer exogenen und endogenen Quote der Kreatininausscheidungen gesprochen — können gegen eine ganze Anzahl der bisherigen Untersuchungen Bedenken erhoben werden, da nicht alle Untersuchungen dem alimentären Moment in genügender Weise Rechnung getragen haben. Ich folgte deshalb gern der Aufforderung von Herrn Prof. Strauss, eine Reihe von Kreatin- und Kreatininbestimmungen, insbesondere bei Diabetikern und Nephritikern bei fleischfreier Diät durchzuführen. Für diese Untersuchungen benutzte ich eine neuerdings von Autenrieth und Müller beschriebene Methode, welche mit Hilfe des Autenrieth-Königsbergschen Keilkolorimeters ausgeführt wird. Dieselbe besteht in folgendem Verfahren:

Zur Kreatininbestimmung werden 5 ccm Harn in einem Messkolben von 1 Liter Inhalt mit 15 ccm Pikrinsäure und 5 ccm 10proz. Natronlauge versetzt und 5 Minuten stehen gelassen. Hierauf füllt man den Messkolben mit destilliertem Wasser bis zur Marke hinauf und füllt nach gutem Schütteln den Trog des Kolorimeters mit der braungefärbten Flüssigkeit. Durch Einstellung des Keiles kann man mit Hilfe der gefundenen Kolorimeterzahl auf der Kurve den Kreatiningehalt ablesen.

Kreatin: Zur Umwandlung des Kreatins in Kreatinin erhitzt man 10 ccm Harn mit 40 ccm $n/_1$-Salzsäure, $3-3^1/_2$ Stunden am Rückflusskühler auf dem Wasserbade. Mit einem aliquoten Teil der neutralisierten Flüssigkeit wird nach der Kreatininmethode nunmehr wieder das Kreatin bestimmt. Die gefundene Zahl setzt sich aus dem präformierten Kreatinin und dem aus dem Kreatin gebildeten Kreatinin zusammen. Durch Subtraktion des vorher bestimmten präformierten Kreatinins von dieser Zahl erhält man die Menge des Kreatins.



I. Versuche an relativ Gesunden.

1. Fall. Ch., Kaufmann, 20 Jahre alt. Leichte Spitzenaffektion, Allgemeinbefinden gut.

Datum	Menge in ccm	Kreatinin g	Kreatin g
25. 3.	1075	1,0	—
26. 3.	1800	1,3	—
28. 3.	1050	1,5	0,02
29. 3.	1300	1,2	—

2. Fall. Fe., Schneider, 25 Jahre alt. Abgelaufene Glomerulonephritis, unbekannte Aetiologie, subjektiv beschwerdenfrei.

Datum	Menge in ccm	Kreatinin g	Kreatin g
25. 3.	1375	1,3	—
26. 3.	2600	1,1	—
28. 3.	1500	1,3	—
29. 3.	1850	1,2	—

3. Fall. K., Kaufmann, 45 Jahre alt. Abgelaufenes Ulcus duodeni.

Datum	Menge in ccm	Kreatinin g	Kreatin g
10. 12.	1000	2,0	—
11. 12.	650	1,5	—
13. 12.	850	1,3	0,02
15. 12.	700	0,9	0,02
16. 12.	1500	2,4	0,02
17. 12.	800	0,9	—

II. Versuche an Diabetikern.

1. Fall. A., Kaufmann, 58 Jahre alt. Leichter Diabetiker, Spuren von Azeton, Azetessigsäure nicht vorhanden. Patient ist zur Zeit der Untersuchung zuckerfrei.

Datum	Menge in ccm	Kreatinin g	Kreatin g
2. 4.	850	0,40	0,1
3. 4.	975	0,39	—
5. 4.	900	0,56	—
6. 4.	1500	0,52	—
7. 4.	1100	0,38	—

2. Fall. N., Rentner, 70 Jahre alt. Diabetes mittlerer Intensität. Arteriosklerosis. Sclerosis renalis. Bei strenger Diät sinkt der Zucker, aber es steigt Azeton leicht an. Spuren von Albumen. Blutdruck 170 mm, Schwächezustand, am Schluss leichte Somnolenz. Exitus. Die Sektion ergibt rote Granularniere mit stark arteriosklerotischen Nierengefässen.

Datum	Menge in ccm	Spez. Gewicht	Kreatinin g	Kreatin g	Azeton g	Zucker pCt.
17. 3.	1125	1022	0,6	0.3	0,360	1,2
18. 3.	825	1023	0,6	0,2	0,845	0,8
19. 3.	400	1022	1,3	0,05	0,401	1,2
20. 3.	575	1024	0,5	0,3	0,431	1,4
21. 3.	750	1023	0.6	0,3	positiv	1,2
24. 3.	520	1023	0,4	0,3	positiv	1,6



3. Fall. W., Handlungsgehilfe, 20 Jahre alt. Diabetes gravis juvenilis. Acetonuria gravis. Bei strenger Diät erfolgt Aufsteigen des Azetons bis auf 12 g. Durch Kohlehydratzufuhr allmähliche Herabsetzung des Azetons bis auf ca. 3 g.

Datum	Menge in ccm	Spez. Gewicht	Kreatinin g	Kreatin g	Azeton g	Zucker pCt.
11. 2.	4300	1017	0,9	1,0	4,211	2,1
12. 2.	3950	1018	0,9	0,6	5,340	2,2
13. 2.	3650	1021	0,8	0,6	3,18	2,8
14. 2.	3375	1023	1,1	0,4	1,930	3,3
16. 2.	3650	1021	0,8	0,5	3,635	3,2
17. 2.	4850	1017	1,1	0,8	2,725	2,2
18. 2.	4460	1021	1,0	0,7	4,040	2,7
19. 2.	4350	1023	0,8	1,2	3,949	2,6
20. 2.	4000	1023	0,8	0,4	positiv	2,3
21. 2.	3757	1028	0,6	0,4	6,492	2,6
23. 3.	2875	1031	1,0	0,6	4,238	3,7
25. 3.	2900	1030	0,6	0,4	2,320	4,7

4. Fall. Frau L., 40 Jahre alt. Diabetes gravis seit einem Jahre. Neben Zuckerausscheidung starke Azetonurie, allgemeine Schwäche.

Datum	Menge in ccm	Kreatinin g	Kreatin g	Zucker pCt.	Azeton g
3. 12.	2000	0,4	0,8	1,3	4,4
4. 12.	2100	0,6	0,35	2,6	3,5
8. 12.	2300	0,3	0,20	1,8	1,8

5. Fall. Fräulein K., 17 Jahre alt. Diabetes juvenilis, Acetonuria gravis. Die Toleranz gegen Kohlehydrate ist sehr gering. Bei strenger Diät (nach 4wöchiger Kur) scheidet die Pat. keinen Zucker mehr aus, sondern nur noch geringe Mengen von Azeton.

Datum	Menge in ccm	Kreatinin g	Kreatin g	Zucker pCt.	Azeton g
13. 2.	1750	1.2	0,5	—	0,15
14. 2.	1950	0,8	0,9	0,3	0,23
16. 2.	1850	1,3	0,5	0,2	0,14

6. Fall. P., Kaufmann, 51 Jahre alt. Diabetes levis, Nephritis chron., Tuberculosis pulmonum. Pat. war schon im Mai 1910 im Krankenhause. Damals schied Pat. schon Zucker aus. Pat. ist jetzt zuckerfrei, jedoch beträgt der Zuckergehalt im Blute 0,180 pCt. Azeton nur in Spuren. Die Funktionsprüfung der Niere ergab folgendes: eine Verlangsamung der Uraninausscheidung (64 Stunden). Bei der Wasserprobe stellte sich die Wassermenge sehr niedrig, das spezifische Gewicht sehr hoch. Pat. weist Spuren von Eiweiss und Azeton auf.

Datum	Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Kreatinin g	Kreatin g
31. 3.	550	1016	0,20	—
1. 4.	550	1016	0,16	0,24
3. 4.	980	1015	0,46	0,12
5. 4.	750	1014	0,14	0,16
6. 4.	400	1020	0,14	0,14
7. 4.	480	1014	0,13	0,10



III. Versuche an Nephritikern.

1. Fall. S., Händler, 50 Jahre alt. Chronische interstitielle Nephritis. Niereninsuffizienz starken Grades mit urämischen Erscheinungen. Die Urinmenge und das spezifische Gewicht sind sehr niedrig, Blutdruck 210 mm Hg.

Datum	Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Kreatinin g	Reststickstoff im Blut mg
31. 3.	450	0,045	—	116
1. 4.	375	0,130	0,151	84
3. 4.	400	0,120	0,03	—

2. Fall. Kind G., Mädchen, 6 Jahre alt. Akute Glomerulo-Nephritis unbekannter Herkunft mit anfangs viel Blut, Eiweiss und Form-Elementen im Urin. Einige Tage nach Einlieferung ins Krankenhaus eklamptischer Anfall. Nach Venen- und Lumbalpunktion Besserung. Blutdruck 125 mm Hg.

Datum	Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Kreatinin g	Kreatin g
2. 4.	800	1016	0,240	0
4. 4.	800	1015	0,190	0
5. 4.	800	1015	0,120	0
6. 4.	700	1025	0,175	0

3. Fall. Fräulein M., 24 Jahre alt. Chronische hydropische Nephritis. Im Urin viel Eiweiss und Erythrozyten. Die Nierenfunktionsprüfung ergab einen guten Ausfall der Wasserprobe, Uranin nach 96 Stunden, Jod nach 60 Stunden, also etwas verlangsamte Ausscheidung, Reststickstoff 25—40 mg. Blutdruck 135 mm Hg.

Datum	Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Kreatinin g	Kreatin g
1. 4.	1000	1015	0,435	0
2. 4.	1000	1020	0,355	0
4. 4.	1200	1015	0,225	0
6. 4.	1300	1014	0,276	0
7. 4.	1000	1020	0,286	0

4. Fall. Herr M., 34 Jahre alt. Subakute Glomerulo-Nephritis. Eiweiss 1 bis 2 pM., viel Zylinder, Erythrozytenzahl mässig, keine Oedeme. Mässiger Grad von Niereninsuffizienz und leicht urämische Symptome (Kopfschmerz, Uebelkeit usw.). Reststickstoff 83 mg. Funktionsprüfung: Jodkali nach 108 Stunden, Uranin nach 104 Stunden.

Datum	Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Kreatinin g	Kreatin g
1. 4.	900	1010	0,450	0
2. 4.	1000	1007	0,375	0
4. 4.	1250	1008	0,375	0
6. 4.	750	1010	0,203	0
7. 4.	1000	1012	0,302	0



5. Fall. Herr R., 23 Jahre alt. Subakute Glomerulo-Nephritis unbekannter Aetiologie. Keine Oedeme. Allgemeinbefinden gut, Blutdruck 166, viel Eiweiss. Funktionsprüfung: Geringe Verlangsamung von Uraninausscheidung (48 Stunden).

Datum	Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Kreatinin g	Kreatin g
1. 4.	2250	1014	0,793	0
2. 4.	2420	1010	0,480	0
4. 4.	2020	1013	0,750	0
6. 4.	2250	1012	0,618	0
7. 4.	1625	1015	0,304	0

Fall von Lebererkrankung. Herr Sch., 45 Jahre alt. Carcinoma hepatis. Icterus gravis. Acholie der Fäzes.

Datum	Menge in ccm	Kreatinin g	Kreatin g
6. 12.	510	0,3	0,09
9. 12.	500	0,3	0
10. 12.	575	0,5	0
11. 12.	530	0,3	0,1
13. 12.	650	0,2	0,03
15. 12.	635	0,2	0,1
16. 12.	525	0,3	0,02

Wenn wir die hier mitgeteilten Beobachtungen überblicken, so fand sich unter Benutzung der Autenrieth-Müllerschen Methode bei fleischfreier und bouillonfreier Diät bei Gesunden eine Kreatininausscheidung von 0,9 bis 2,4 pro die. Die Mehrzahl der Werte lag zwischen 1,2 bis 1,5. Kreatin wurde meist garnicht gefunden bzw., wenn es auftrat, nur in minimalen Spuren (0,02 mg) nachgewiesen.

Bei Diabetikern waren die Werte für Kreatinin meist erniedrigt oder lagen an der unteren Grenze der Normalwerte. Der Kreatiningehalt ist in sämtlichen Fällen mit wenigen Ausnahmen unter 1 g geblieben, doch fanden sich bei schweren Fällen mehrmals Werte von 1 — 1,2 g. Bei Diabetes gravis mit stärkeren Graden von Azetonurie fand ich stets[1]) Kreatin im Urin, wobei die Kreatinmengen meist erheblich mehr als 0,2 g betrugen (Maximum 2 mal 1 bzw. 1,2 g). Bei Diabetes levis mit Spuren von Azeton fand sich in 2 Fällen Kreatin entweder garnicht oder nur in geringen Mengen (meist unter 0,3 g).

Bei Nephritikern fand sich in 5 Fällen stets eine Verminderung des Kreatinins, und zwar auch bei guter Diurese und bei auch sonst nur wenig verringerter Nierenleistung. Kreatin war nur in einem Fall bei starker Niereninsuffizienz, und zwar nur in geringen Mengen (Maximum 0,15) zu beobachten.

1) In einem Fall von schwerem Diabetes mit hochgradiger Azidose (über 3 g Azetonkörper pro die), in welchem ich aus äusseren Gründen nur 2 Untersuchungen vorgenommen habe, fehlte aber Kreatin völlig. Da ich den betreffenden Fall nicht für eine längere Periode untersuchen konnte, habe ich auf die Mitteilung der Untersuchungen verzichtet.



Die 2 Fälle von Diabetes, bei welchen gleichzeitig eine Nierensklerose vorlag, waren durch besonders niedrige Werte für Kreatinin ausgezeichnet.

Niedrige Kreatininwerte fanden sich auch in einem Fall von Leberkarzinom mit Cholämie und es war in dem betreffenden Fall Kreatin in sehr geringen Mengen (Maximum 0,1) zu beobachten.

Es liegt nahe, das Erscheinen grösserer Mengen von Kreatin im Urin von Diabetikern bei schweren mit Azidose komplizierten Fällen von Diabetes vorwiegend als Folge einer Stoffwechselstörung und die Verminderung des Kreatiningehaltes im Harn der Nephritiker vorwiegend im Sinne einer Niereninsuffizienz zu deuten. Die Erwägung, dass die Azidose durch eine mangelhafte Oxydation der Azetonkörper zustande kommt, regt die Vermutung an, dass das Erscheinen grösserer Mengen von Kreatin im Harne schwerer durch Azidose komplizierter Diabetiker in ähnlicher Weise, d. h. durch eine Störung des intermediären Stoffwechsels aufzufassen ist. Sollte eine solche Auffassung auch noch durch andere Momente bestätigt werden, so könnte man in dem genannten Befunde eine Stütze derjenigen Auffassung sehen, welche in dem Kreatin das niederere und in dem Kreatinin das höher entwickelte Stoffwechselprodukt erblickt. Die bei Nephritikern erhobenen Befunde lassen die bereits erwähnte Benutzung der Kreatininausscheidung für die Zwecke der funktionellen Nierendiagnostik gerechtfertigt erscheinen[1]).

Literatur.

1) Autenrieth und Müller, Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 17. — 2) Bürger und Machwitz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1913. S. 243, 1374. — 3) Ellinger in Oppenheimers Handb. der Biochemie. — 4) Folin, Americ. journ. of physiolog. 1905. Vol. 13. — 5) Derselbe, Hammarstens Festschrift. 1906. — 6) Foster und Fischer, Journ. biolog. chem. 1911. p. 359—62. — 7) Grafe und Wolf, Archiv f. klin. Mediz. 1911. Bd. 107. S. 201. — 8) Grocco, Annal. chem. e. pharm. 1886. Ser. 4. p. 211. — 9) Hofmann, Virchows Archiv. 1869. Bd. 48. — 10) Hoogenhuyze, Archiv f. Verdauungskrankh. 1913. — 11) Hoogenhuyze und Verploegh, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1908. Bd. 57. — 12) Lafayette Mendel and W. Rose, Journ. of biolog. chem. 1911. Vol. 10. — 13) London and Bojarsky, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1909. S. 465—67. — 14) Maly, Wiener mediz. Wochenschr. 1862. Nr. 20/21. — 15) Mohr, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 51. — 16) Mellanby, Journ. of physiol. 1908. Vol. 36. p. 447. — 17) von Noordens Handb. Bd. 1. — 18) Neubauer, Annalen d. Chem. u. Pharmazie. 1861. S. 33. — 19) Roux und Tuillandier, Archiv f. Verdauungskrankh. 1912. S. 431. — 20) Salaskin und Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900. S. 545. — 21) Schaffer, Americ. journ. of physiol. 1908. Vol. 23. p. 8. — 22) Skutezki, Archiv f. klin. Med. 1911. Bd. 103. — 23) Taylor, Brit. med. journ. 1910. — 24) Underhill and Rand, Archiv of Intern. Med. 1910. p. 61—91. — 25) Vas, Archiv f. Verdauungskrankh. 1912. S. 851.

1) Anmerkung bei der Korrektur: Vgl. auch die inzwischen erschienene Arbeit von Neubauer, Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 16.



XXXVII.

Ein Beitrag zum Myelom.

Von

Dr. **Hans von Bomhard,**

Chirurg und Frauenarzt in München.

Seitdem v. Rusticky im Jahre 1873 zum ersten Male ein eigenartiges klinisches Krankheitsbild beschrieben hat, dem er den Namen Myelom gab, finden sich bis heute in der Literatur ca. 54 Fälle beschrieben.

Früher gingen die Ansichten über das Wesen der Erkrankung ziemlich auseinander, so dass wir die verschiedenten Namen finden: Mollities ossium (Macintyre und Dowse), senile Osteomalacie (Marchand), myelogene Pseudoleukämie (Kahn), Lymphadenia ossium (Nothnagel), multiple primäre Sarkomatose des Knochenmarks (Buch), Sarcomata cranii et medullae (Grawitz), multiple Sarkome der Rippen (Spiegelberg), sarkomatöse Ostitis (Hammer) etc.

Gegenwärtig finden sich zwei Anschauungen über das Wesen des Myeloms. Die eine, von Borst vertreten, bezeichnet das Myelom als eine primär multiple histologisch in myelozytären, myeloblatischen, erythroblastischen, leukozytären und plasmozellulären Formen wuchernde Markerkrankung; charakteristisch ist das Beschränktbleiben auf den Knochen oder seine unmittelbare Weichteilumgebung, die fast immer fehlende Metastasierung und das primär gleichzeitige Befallenwerden des Markes. Ribbert dagegen behauptet, dass es sich bei dem Myelom um richtige Geschwulstbildung handle und dass das Myelom nur durch Vermehrung bzw. später auch Metastasierung der von Anfang an in ihm enthaltenen Zellen, also nur aus sich selbst heraus wachse. Für beide Ansichten finden wir Beweise an den einzelnen Fällen.

Im Folgenden soll ein Fall von Myelom berichtet werden. Die Patientin wurde zuerst auf der I. med. Klinik behandelt, sodann am 29. 12. 13 in das Sanatorium von Herrn Hofrat Dr. Decker verlegt. Herrn Prof. Romberg, sowie Herrn Hofrat Decker spreche ich für die freundliche Ueberlassung der Krankengeschichten meinen ergebensten Dank aus.

Krankengeschichte von Frau N., 51 Jahre.

Anamnese: Heredität ohne Besonderheiten. Pat. war früher angeblich immer gesund. Zwei normale Geburten und Wochenbetten.

Seit dem Wintor 1912/13 allgemeine Mattigkeit und Gewichtsabnahme. Im Sommer 1913 angeblich im Anschluss an Durchnässung und Erkältung eine Gürtel-



rose. Seitdem bestehen Schmerzen am Rücken, an den Rippen links und in der Gesässgegend. Seit September 1913 strahlen die Schmerzen in beide Beine aus, derart, dass Pat. das Bett hüten muss; die Krankheitserscheinungen wurden auf Ischias behandelt. Neben allgemeiner psychischer Depression ging auch der Ernährungszustand sehr zurück. Am 3. 10. 1913 Aufnahme in die Klinik.

Befund: Kleine grazile Frau in stark reduziertem Ernährungszustand. Haut blass, Anämie der Schleimhäute. Mundhöhle, Hals ohne besonderen Befund. Die Organe des Thorax bieten keinen nachweisbaren krankhaften Befund, der Puls ist regulär, äqual, 80—90, kräftig. Blutdruck 140 mm Hg. (Riva-Rocci.) Der Leib ist etwas meteoristisch aufgetrieben, nicht druckempfindlich, Leber und Milz sind palpatorisch nicht vergrössert; Magen-Darm ohne Besonderheiten. Harn ist hellgelb, etwas trübe, neutral, Eiweiss in Spuren vorhanden, Zucker —. Der Stuhl ist gehörig geformt und gefärbt; Blut —.

Nervensystem: Keine Atrophien, keine Bewegungsstörungen, Periost und Sehnenreflexe auslösbar, Pupillen ohne Besonderheiten. Sensibilität ohne Besonderheiten, leichtes Kriebeln in den Beinen, ziehende Schmerzen entlang dem Ischiadikus beiderseits. Auf Druck der typischen Punkte im Verlauf des rechten Ischiadikus kaum empfindlich, links dagegen schmerzhaft, besonders im Bereiche der Glutäalgegend.

Knochensystem: Im Bereich des XII. Proc. spinos. vert. dors. und des III. Lumbalwirbels lebhafter Druckschmerz, in der Sakralgegend dumpfer Schmerz ohne Lokalisation. Bewegungen in der Brust- und Lendenwirbelsäule sehr schmerzhaft. ebenso starker Schmerz im rechten Hüftgelenk bei Beugung des Beins. Wassermann negativ. Abderhalden auf Karzinom negativ.

Genitalien: Ohne Besonderheiten.

Blutbefund: Hämoglobin 60 pCt., Erythrozyten 4100000, Leukozyten 9700, davon 69 pCt. polynukleäre Leukozyten, 24 pCt. Lymphozyten, 3 pCt. eosinophile Leukozyten, 3 pCt. Mastzellen und 1 pCt. Uebergangszellen.

Unter Rückgang des Allgemeinbefindens, sowie Fieber (meist um 38°) traten Schmerzen auf, seitlich und vorne an der linken 6.—8. Rippe; objektiv ist nichts festzustellen. Röntgenbilder des Thorax und Abdomens lassen nichts Pathologisches erkennen. Ende November 1913 auf allgemeine Behandlung sowie Darreichung von Antirheumatika Besserung. Der Ernährungszustand ist wenig gebessert, die Schmerzen geringer, die Pat. vermag aufzustehen; Temperatur fast normal. Mitte Dezember 1913 Magenstörungen, quälendes Sodbrennen, Aufstossen, unabhängig vom Essen Erbrechen. Die genaueste Untersuchung des Magens lässt diese Störung nur als funktionelle auffassen.

Am 29. 12. 1913 Verlegung in das Sanatorium von Hofrat Dr. Decker.

Am 1. Tag des Aufenthaltes besserte sich das subjektive Befinden, indem die Nahrungsaufnahme eine verhältnismässig reichliche war und kein Erbrechen erfolgte. Am 2. Tage totale Appetitlosigkeit und Erbrechen unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme.

Am 3. Tage morgens nüchtern Erbrechen von Speisen, die am Abend vorher genommen wurden, sodass man neben der sicher funktionellen Störung an eine organische Störung eventuell denken musste. Die zweite Möglichkeit war, dass es sich um eine plötzlich einsetzende Mageninsuffizienz handle. An diesem Tage setzte geringe Temperatursteigerung ein. Respiration oberflächlich, beschleunigt. Die physikalische Untersuchung ist umsomehr erschwert wegen grosser Schmerzhaftigkeit des Brustkorbes bei Bewegung. Ausserdem klagte Pat. über heftige Schmerzen in der Brustbeingegend, die auch auf Druck diffus schmerzhaft war. Unter zunehmender Herzschwäche am 4. 1. 1914 Exitus letalis.



Sektionsbericht (Prof. Schminke).

Anatomische Diagnose: Multiple Myelome der Brust- und Lendenwirbelkörper, des Kreuzbeinkörpers, der 7. rechten Rippe, Bronchopneumonie in beiden Lungen. Chronisches Nierenleiden. Degeneration des Myokards. Mässige Enteroptose. Chronische pigmentierte Gastritis.

Leiche einer grazil gebauten Frau. Die Haut blass, ebenso die sichtbaren Schleimhäute. Nur geringer Fettreichtum der Haut der Extremitäten. Wenig Totenflecke am Rücken. In der rechten Ellenbeuge eine punktförmige Stichwunde; in der Umgebung derselben ist das Gewebe blutunterlaufen, von bläulicher Farbe. Die Körperöffnungen ohne Besonderheiten. Fett über Brust und Bauch in ungefähr $1^1/_2$ cm dicker Lage. Muskulatur bräunlich, etwas brüchig. In der Muskulatur der Bauchwand nichts Besonderes. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich der intraabdominale Situs so, dass von der Leber nur ein kleiner Teil des linken und ein kleiner Teil des rechten Lappens im Rippenwinkel sichtbar ist, sowie ein Teil des geblähten Magens. Das Netz deckt schürzenförmig die Dünndarmschlingen; diese sind zum grössten Teil im kleinen Becken gelegen. Die Radix mesenterii gespannt. Zwischen Gallenblasenfundus und Flexura col. dext. findet sich eine bandförmige Verwachsung. Die Gallenblase durch diese bandförmige Verbindung nicht abgeknickt. Langes, bewegliches Mesozökum. Das Colon ascendens vollständig intraperitoneal gelegen. Die Appendix laterozökal. In der Serosa des Mesocolon ascendens einige strahlige Narben. Das Fettgewebe des Mesenteriums safrangelb, die Drüsen etwas gross, doch auf Schnitten ohne Besonderheiten. Zwerchfell stand rechts unterhalb der dritten, links vierten Rippe. Nach Abnahme der Sternums erscheinen die vorderen Ränder beider Lungen gebläht; beide Lungen frei in den Brustfellräumen beweglich. In den Venen der oberen Thoraxapertur flüssiges Blut mit gemischtem Gerinnsel. Thymischer Fettkörper gut präparierbar. Makroskopisch in derselben keine Thymusreste nachweisbar. Im Herzbeutel eine geringe Menge serösen Liquors.

Das Herz ensprechend gross, die Ostia venosa von normaler Weite, das Perikard in seinen beiden Blättern glatt, glänzend, spiegelnd. Die Aorta in ihren Klappen suffizient. Im rechten Herzen viel Kruor und speckhäutiges Gerinnsel. Die Klappen des Herzens zart. Im Anfangsteil der Aorta vereinzelte gelblich weisse Stippchen in der Gefässinnenhaut. Die Kranzgefässe des Herzens zart in ihrer Wandung, ihr Lumen frei. Der Herzmuskel hellbräunlich, etwas matt.

Linke Lunge: Bronchialdrüsen ohne Besonderheiten. Im Bronchialbaum schaumig seröser Liquor. Die Lungenpleura überall glatt, glänzend, in der Spitze eine unregelmässig zackig begrenzte, schiefrig verfärbte Partie der Pleura und des subpleuralen Parenchyms. Vom Lungengewebe sind nur noch die vordern Partien lufthaltig, die übrigen Teile des Lungengewebes fleckig körnig infiltriert. Zwischen den isolierten Bezirken befindet sich jedoch noch überall lufthaltiges Lungengewebe. Rechte Lunge zeigt denselben Befund wie die linke in bezug auf den Bronchialbaum und die bronchialen Lymphdrüsen; hier sind die oberen Partien des Oberlappens und der nach hinten gelegene Teil des Mittellappens, sowie die hinteren des Unterlappens fleckig körnig infiltriert, auch hier zwischen den infiltrierten Bezirken lufthaltige Teile.

Beide Mammae zeigen noch ziemlich reichliches Drüsengewebe, sonst nichts Besonderes.

Die Inspektion der rechten Thoraxhöhle zeigt im Bereich des Angulus costae der 7. rechten Rippe eine kleinwalnussgrosse Vorwölbung der Pleura, hier ist die Kontinuität der knöchernen Rinde zerstört durch eine weiche markige Geschwulstmasse. Im Bereich der Brust- und Halswirbelsäule lässt sich eine stärkere Auftreibung vom Knochen nicht erkennen, bemerkenswert ist nur an der rechten Seite des 4. Brustwirbelkörpers eine derbe, kammförmige, als Exostose imponierende Prominenz. Am ersten Brustwirbelkörper ebenfalls eine kleine Auftreibung des Knochens von elfenbeinharter Konsistenz.



Die linksseitigen Adnexe sind bandförmig mit dem Mesosigmoideum adhärent.

Die Milz nicht verwachsen, klein, Kapsel gerunzelt, Pulpa fleckig dunkel blaubraun, weich. Die groben Gallenwege ohne Besonderheiten. Die Gallenblase stark gefüllt, mit schwärzlicher, sämiger Galle. Pfortader von Blut leer.

Im Magen schleimiger Inhalt, die Schleimhaut im allgemeinen glatt, atrophisch, grünlich schwärzlich verfärbt; nirgends eine Erhebung der Schleimhaut, keine Narben. Der Pylorusring äusserst deutlich, jedoch dehnbar. Brunnersche Drüsen im Duodenum gut zu sehen. Pankreas etwas klein, auf dem Schnitt ohne Besonderheiten.

Die Leber zeigt etwas abgestumpften untern Rand, Parenchym hellbräunlich, sonst nichts Besonderes in der Leber.

Tonsillen klein; in der rechten Tonsille schiefrig verfärbte Bezirke mit kleinen Pfröpfen, eben solche links. Zungengrund etwas glatt, Trachea ohne Besonderheiten. Bifurkationsdrüsen etwas derb, sonst nichts Besonderes.

Die Arteria aorta mit zarter glatter Innenhaut, Gefässrand elastisch, Schilddrüse etwas klein, besonders im rechten Lappen, Schnittfläche jedoch von gutem Kolloidglanz. Paraortale Lymphdrüsen ohne Besonderheiten.

Die linke Nebenniere zeigt partiell entfettete Rinde, mittelreichlich Marksubstanz. Die linke Niere an normaler Stelle, etwas grosse Kapsel löst sich leicht, Venensterne stark gefüllt. Die Oberfläche von wächserner Farbe. Auf dem Schnitt ist die Rinde im Vergleich zur Grösse des Organs verschmälert, ebenso die Septa Bertini. Die Marksubstanz von bläulich-roter Farbe. Die rechte Niere tiefstehend, abnorm leicht beweglich, die Kapsel löst sich hier an einzelnen Stellen schwer, sonst ist das Bild rechts wie links, Nierenbecken ohne Besonderheiten. In der Blase wenig Harn. Die Blasenschleimhaut zeigt fleckige Hyperämie.

Die Scheide ohne weitere Besonderheiten, ebenso die Portio. Das Endometrium leicht gerötet, Muskulatur ohne Besonderheiten. Ovarien klein, derb.

Die Inspektion ergibt an den Rippen nichts Besonderes, auffallend ist eine äusserst starke Brüchigkeit der Rippen. Die Lendenwirbelsäule springt vor und lässt sich sehr leicht sägen. Es wird ein keilförmiges Knochenstück aus der Wirbelsäule herausgesägt, dabei zeigen sich in den Wirbelkörpern multiple, teilweise stark hämorrhagische graurötliche Geschwulstknötchen.

Kopfschwarte ohne Besonderheiten. Die Kalvaria zeigt von aussen nichts Besonderes, die Dura mater flächenhaft mit der Innenfläche des Schädeldaches verwachsen; auch die Dura mater von normaler Spannung. Sinus sagittalis ohne Besonderheiten. Oberhalb der linken Grosshirnhemisphäre auf der Innenfläche der Dura mater ganz feine abwischbare, vaskularisierte Pseudomembranen.

Beide Nasenhöhlen zeigen eine blasse Schleimhaut. In den Knochen der Schädelbasis, des Hinterhaupt- und Keilbeines findet sich weiches rötliches Knochenmarkgewebe, das fast aussieht wie Geschwulstgewebe.

Bei der Aufmeisselung des Rückenmarkskanals zeigt sich, dass sich im Gewebe der Dornfortsätze der untersten Lendenwirbel Massen graurötlichen Geschwulstgewebes finden; dieselben greifen auch auf die Ligamenta interspinalia über. Die eigentliche Rückgrathöhle ohne Besonderheiten. Die Häute des Rückenmarks blass, auf Querschnitten durch das Mark ist die Markmasse von guter Zeichnung, nur blass. Die Wirbelsäule wird daraufhin sagittal durchsägt, es zeigt sich hier der Körper des 12. Brustwirbels durch ein System von Hohlräumen eingenommen. Sämtliche Brustwirbelkörper diffus von graurötlichen Geschwulstmassen durchsetzt. Beim Durchsägen des Kreuzbeins in sagittaler Richtung zeigt sich, dass die Bögen des Kreuzbeins intakt sind, dass jedoch der Körper des Kreuzbeins vollständig durch eine hämorrhagische gallertig zitternde Geschwulstmasse zerstört ist. Das Periost überzieht die Geschwulst, ist noch intakt. Gefässe der Hirnbasis ohne weiteren Befund, Hirnwasser feucht, sonst nichts Besonderes.



Sektion des Darms zeigt viel Schleim auf der Schleimhaut; Schleimhaut atrophisch, fleckig.

Im rechten Femur in der unteren Hälfte Fettgewebe mit eingestreuten Inseln von rotem Knochenmark.

Epikrise: Eine 51 Jahre alte, sonst immer gesunde Frau der wohlhabenden Stände erkrankt im Anschluss an eine starke Durchnässung an Herpes zoster; seitdem bestehen Schmerzen im Rücken, bald rechts, bald links unter gleichzeitiger schwerer Störung des Allgemeinbefindens. Objektiv findet sich nur im Proc. spinosus des 12. Brust- und des 1. bis 4. Lendenwirbels lebhafter Druckschmerz und starke Behinderung in der Beweglichkeit der unteren Brust- und der Lendenwirbelsäule. Der rechte Ischiasnerv ist druckempfindlich; an den Beinen bestehen Parästhesien; die linke 7. und 8. Rippe sind — angeblich seit einem starken Bücken — sehr empfindlich. Die Röntgenbilder ergeben nichts Besonderes. Die Temperatur war in den ersten Wochen ständig bis 38,2° erhöht. — Neurologisch findet sich kein Anhalt für eine organische Erkrankung; an den Genitalien oder Rektum ist kein Karzinom nachzuweisen. Wassermannsche Reaktion ist negativ. Im Harn findet sich nur zeitweise etwas Eiweiss. Differentialdiagnostisch kommen in Betracht: Rheumatismus der Wirbelgelenke, Gicht, Karzinom, Metastase, entzündliche Affektion oder Tumor der Dura. In der Annahme, dass es sich um Rheumatismus handle, wird salizylsaures Natron gegeben. Nach vorübergehender Besserung stellt sich eine schwere Lähmung des Magens dazu ein, und unter zunehmender Kachexie führt eine Bronchopneumonie beider Lungen den Exitus herbei.

Man muss annehmen, dass in der relativ kurzen Zeit eines Jahres sich die schwere Erkrankung entwickelt hat. Die Mehrzahl der Autoren berichtet, wie auch in dem vorliegenden Fall wieder bestätigt wird, von den heftigen Schmerzen in der Thorax-Lendengegend und besonders häufig im Gebiete der Nn. ischiadici.

Die Schmerzen können zeitweise aussetzen, können durch Salizylpräparate günstig beeinflusst werden; fehlen andere objektive Symptome, so sind diese Schmerzen von rheumatischen nicht zu unterscheiden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle hören wir, besonders bei langer Dauer der Erkrankung, von ausserordentlicher Abmagerung, allgemeiner Blässe, Kachexie, von den Zeichen einer malignen Erkrankung. Als wichtigstes Symptom müssen wir die klinisch bzw. röntgenologisch nachweisbaren Erkrankungen der Knochen ansehen. Diffuse oder knotenförmig unscheinbare Wucherung an den Rippen; dieselben sind im ganzen oder stellenweise verdickt, verbogen, nachgiebig, oft mühelos biegbar, spontan und auf Druck sehr schmerzhaft; Spontanfrakturen sind häufig; häufig ist das Sternum befallen, eindrückbar, weich, lässt sich pergamentartig knittern. Die Erkrankung der Wirbelsäule führt zu schweren Bewegungsstörungen, späterhin hochgradigen Deformitäten ähnlich wie bei



Osteomalazie; seltener finden sich diese Erscheinungen an den Beckenknochen. Die gemeinsamen Veränderungen des knöchernen Thorax führen zu den schwersten Difformitäten (50) und sekundär dann noch zu Atmungsstörung, schweren Bronchitiden.

Besonders charakteristische Symptome bestehen bei Erkrankungen des Schädeldachs, Knoten bzw. Eindellungen, ohne Verdickungen bzw. Infiltrate der umgebenden Weichteile. Am Röntgenbild erscheint das Schädeldach gleichsam siebartig durchlöchert. Ebenso können die langen Röhrenknochen erkranken, meist erkennbar an dem Auftreten von Spontanfrakturen, bei der geringsten Bewegung.

In einzelnen Fällen erreichte ein Tumor besondere Grösse. So wird von Derebely berichtet, dass der Kranke chirurgische Hilfe aufsuchte, wegen einer sichtbaren etwa apfelgrossen Geschwulst des Sternums. Bei der Autopsie zeigte sich dann das ganze Sternum verwandelt in einen grossen Knochenmarkstumor.

Herz berichtet von einem Fall, der während der Erkrankung plötzlich einen grossen, rasch wachsenden Tumor des rechten Humeruskopfes bekam. Bei der Sektion fand sich der ganze Humeruskopf umgewandelt in einen markigen Tumor. Im Falle Bender fanden sich fast in allen Röhrenknochen Myelomknoten. Auf den Röntgenbildern zeigen dann die stark durchscheinenden Knochen eine eigenartige blasige Struktur. In unserem Falle fehlten fast alle diese charakteristischen Symptome. Es bestand nur die Druckempfindlichkeit der Wirbelsäule, der Schmerz an der linken 7. und 8. Rippe. Die Erkrankung war eben noch nicht so weit fortgeschritten, dass die äusserlich sichtbaren Deformitäten entstanden waren, ja wenige Wochen vor dem Exitus konnte Pat. sogar noch ausser Bett sein. Auch die Röntgenbilder liessen noch keinerlei Veränderungen erkennen, die eindeutig auf Myelom hätten hinweisen können. Kahler hat als erster auf das Auftreten von Albuminurie bei Myelom hingewiesen. In den meisten Fällen wird diese Tatsache bestätigt, in dem Nachweis des sogenannten Bence-Jones'schen Eiweisskörpers; auch in dem berichteten Fall waren zeitweise Spuren von Eiweiss im Harn. Das Auftreten von Fieber bis über 39° ist häufig, zuweilen von rekurrierendem Typus. Die Störungen des Nervensystems entstehen zumeist durch Kompression und Irritation von Nerven durch Tumormassen. Demgemäss finden sich Lähmungen der Bauchmuskulatur, der Blase, Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, in unserm Falle zeigte sich terminal eine vollkommene Atonie, bzw. Lähmung des Magens; zweifelhaft bleibt dabei, ob ein Zusammenhang der letztgenannten Lähmung mit der Erkrankung der Wirbelsäule besteht.

Ferner muss noch das Auftreten des Herpes zoster erwähnt werden. In 2 Fällen (Spiethoff und Bloch) wird berichtet von dem Auftreten einer allmählichen Erythrodermie mit lichenartigen Knötchen und Infiltrationen an den Händen. Die Blutuntersuchung ergibt, wie auch in dem



vorliegenden Falle, nichts Charakteristisches. Vereinzelt finden wir Angaben über geringe Poikilozytose und Befunde, ähnlich wie bei perniziöser Anämie.

Zu der vollkommen dunklen Aetiologie des Myeloms vermag auch unser Fall keinen wesentlichen Beitrag zu liefern. Die meist angeführten Faktoren Trauma und Vererbung kommen nicht in Betracht; ob toxisch infektiöse Einwirkungen eine gewisse Rolle spielen, dafür fehlen die Beweise.

Der Sektionsbefund des vorliegenden Falles zeigte, wie schwierig die klinische Diagnose zu stellen war. Auffallend ist, dass die doch relativ fortgeschrittene Markerkrankung der Wirbel röntgenologisch nicht nachweisbar war. Erklärung dafür mag sein, dass die Veränderungen lediglich auf das Mark beschränkt waren, dagegen die eigentliche Knochenschale intakt war. Während die Brust- und Lendenwirbelkörper und Kreuzbein alle diese Veränderungen des Markes zeigten, fand sich an den Rippen nur ein isoliert umschriebener Knoten, an den langen Röhrenknochen, sowie am Schädel keinerlei Veränderungen. Makroskopisch erweist sich das Myelom im Knochenmark bald mehr, bald weniger scharf von der Umgebung abgegrenzt; meist finden sich mehrere Tumorknoten in einem Knochen, von ca. Erbsen- bis Apfelgrösse. Je nach dem Gefässreichtum schwankt die Farbe von weiss, rötlichgrau bis dunkelrot; letztere Partien sind von gallertartiger Beschaffenheit, während erstere sich in ihrer Konsistenz nicht von der des Knochenmarks unterscheiden. Oft ist die Knochenkompakta verdünnt, sodass, wie häufig am Sternum diese zurückbleibende dünne Knochenschale das Symptom des Pergamentknitterns erzeugt.

In mehreren Fällen hören wir auch von einem Uebergreifen auf die Weichteile, besonders im Bereich der Wirbelsäule. In der umgebenden Muskulatur finden sich dann infiltrativ wachsende Geschwulstmassen ohne scharfe Begrenzung. Eine Kompressionsmyelitis kam öfters zustande durch Zusammenbruch eines Wirbels, der vollständig in Tumormasse aufgegangen war. Seltener (2 mal) wird berichtet, dass ein vom Wirbelkörper ausgehender Tumor in den Wirbelkanal hineinragte und dadurch einen Druck auf das Mark ausübte. Zuweilen reagiert der umgebende Knochen mit Bildung von osteoidem Gewebe, sodass keine Knochenbälkchen entstehen. Vereinzelt finden wir sogar die Angabe einer reaktiven Osteosklerose. Für die Möglichkeit einer Metastasenbildung finden sich in einzelnen Fällen direkte Beweise. Auffallend ist der Grössenunterschied der Tumorknoten; die Bevorzugung des Knochenmarks erklärt sich (Ribbert) daraus am besten, dass die — meist Hämoglobin bildenden — Tumorelemente im Knochenmark die besten Existenzbedingungen haben.

Ferner macht das Myelom echte Metastasen in inneren Organen. (Leber nach Hoffmann.)



Die mikroskopische Untersuchung (Herrn Professor Schminke, welcher dieselbe vorgenommen hat, möchte ich an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen) wurde vorgenommen an kleinen Stückchen, welche dem Tumor der Rippen, sowie der Wirbelsäule entnommen waren. Die Färbung erfolgte nach den üblichen Methoden; auch kam an den Gefrierschnitten die W. Schulzesche Oxydasereaktion zur Anwendung. Die Geschwulst ist aufgebaut aus zusammenhängenden Lagen mittelgrosser, rundlicher und polymorpher Zellen mit im Verhältnis zum Zelleib rundlichen, in der Regel etwas exzentrisch gelegenen Kernen. Die Chromatinsubstanz ist reichlich in Form distinkter Körner in den Kernen vorhanden, vereinzelt finden sich auch Nukleolen. Mitosen waren reichlich zu beobachten. Der Zelleib war basophil; Oxydasereaktion ergab keine Granula in demselben; zwischen den Zellen fand sich ein Retikulum feiner Bindegewebsfasern. Die Gefässe waren reichlich in den Schnitten vorhanden. Auf Grund der Untersuchung charakterisiert sich die Geschwulst als ein Myelom aus Zellen vom histologischen Charakter der Myeloblasten aufgebaut. Eine weitere Bildung der Geschwulstzellen nach der Seite der Myelozyten hin war nicht zu konstatieren. Nirgends fand sich eine Granulierung des Protoplasmaleibes. Die Oxydasereaktion war negativ. Das Fehlen derselben lässt sich vielleicht im Sinne einer geringeren Ausdifferenzierung der Geschwulstzellen erklären.

Literaturverzeichnis.

1) Abricassoff, Ueber einen Fall von multiplem Myelom mit diffuser Verbreitung im Knochenmark. Virchows Archiv. 1903. Bd. 173. — 2) Aschoff, Ein Fall von Myelom. Verhandl. d. ärztl. Vereins zu Hamburg. 20. 12. 1905. — 3) Bechthold, Ueber das multiple Myelom. Inaug.-Diss. Würzburg 1902. — 4) Benda, Multiple Myelome. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. Berlin 2. 12. 1908. — 5) Bender, Ueber ein periostales Rundzellensarkom und ein Myelom mit Kalkmetastasen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1902. Bd. 63. S. 370. — 6) Bouchatal, Zentralbl. f. allgem. Path. 1899. Bd. 10. — 7) Bozzolo, La clin. med. ital. 1898. Bd. 38 (b. Senator). — 8) Bradshar, Brit. med. journ. 1901. Bd. 2. — 9) Buch, Inaug.-Diss. Halle 1873. — 10) Buchstat und Schoposnikor, Ueber multiple Myelome des Rumpfskleletts, verbunden mit typischer Albumosurie. Ref. in Zentralbl. f. allgem. Path. 1899. Bd. 10. S. 589. — 11) Charles und Languinetti, Multiple Myelome. Brit. med. journ. 26. Jan. 1907. — 12) Christian, Multiple Myelome. A histological comparison of six cases. Journ. of exp. med. 1907. No. 9. p. 325. — 13) Dowse, Transactions of the path. society of London. 1872. Vol. 23. — 14) Ellinger, Inaug.-Diss. Königsberg 1898. — 15) Ewald, Wiener klin. Wochenschrift. 1897. Nr. 10. — 16) Fitz, The histology of multiple myeloma. A comparative study of eleven cases. Boston med. and surg. journ. 1908. Vol. 158. No. 19. — 17) Funkenstein, Ein Fall von multiplem Myelom. Inaug.-Diss. Strassburg 1900. — 18) Gluzinsky und M. Reichenstein, Myeloma und Leucaemia lymph. plasmacellularis. Wiener klin. Wochenschr. 1906. Bd. 19. Nr. 12. — 19) Grawitz, Virchows Archiv. Bd. 94. — 20) Hamburger, John Hopkins Bull. 1901. Vol. 12. — 21) Hammer, Virchows Archiv. Bd. 137. — 22) Harbitz, Multiples primäres Myelosarkom. — 23) Herz, Zur Kenntnis des Myeloms. Wiener med. Wochenschr.



1908. Jahrg. 58. Nr. 23. — 24) Hoffmann, Ueber das Myelom, mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zieglers Beiträge. 1904. Bd. 36. — 25) L. Hueber, Ungewöhnliche Lokalisation der amyloiden Substanz in einem Fall von multiplem Myelom. Beiträge z. path. Anat. u. allgem. Path. 1910. Bd. 49. S. 101. — 26) Israel, Deutsche med. Wochenschr. 1890. — 27) Jellinek, Zur klinischen Diagnose und pathologischen Anatomie des multiplen Myeloms. 1904. Bd. 177. — 28) Jochmann und Schumm, Diese Zeitschr. Bd. 46. S. 445. — 29) Kahler, Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Prager med. Wochenschr. 1889 und Wiener med. Presse. 1889. S. 209. u. 253. — 30) Kalischer, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 27. — 31) E. Klebs, Allgem. Path. Bd. 2. S. 671, 676. — 32) Litten, Perniziöse Anämie oder medulläre Form der Pseudoleukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1877. S. 51. — 33) MacCallum, Journ. of exp. med. 1901. Vol. 6. — 34) Macintyre, Medico-chirurgical transactions. 1850. — 35) Marchand, Berliner klin. Wochenschr. 1886. — 36) Derselbe, Verhandl. d. Deutschen path. Ges. 1901. IV. Tagung. — 37) Derselbe, bei Enderlen u. Justi. — 38) Marckwald, Ein Fall von multiplem intravaskulären Endotheliom. Virchows Archiv. Bd. 141. S. 128. — 39) Menne, Zur Kenntnis der Myelomzellen. Ebenda. Bd. 183. — 40) Mosler und Gast, Ueber einen Fall von progressiver perniziöser Anämie, infolge multipler Osteosarkome. Deutsche med. Wochenschr. 1885. S. 447. — 41) Nothnagel, Ueber eine perniziöse Knochenerkrankung etc. Intern. Beitrag z. wiss. Festschr. f. Virchow. 1891. Bd. 2. S. 153. — 42) Permin, Ueber Myelom. Virchows Archiv. 1907. Bd. 189. S. 439. — 43) Pozansky, Primäres multiples Myelom des Knochenmarks. Suppl. z. Chirurg. 1904. Bd. 15. Nr. 87. S. 36. — 44) Ribbert, Ueber das Myelom. Zentralbl. f. allgem. Pathol. 1904. Bd. 15. — 45) Ribbink, Inaug.-Diss. Amsterdam 1892 (b. Senator). — 46) Runeberg, Fall von medullärer Pseudoleukämie. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1883. Bd. 33. S. 629. — 47) v. Rustizky, Multiples Myelom. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1873. Bd. 3. S. 162. — 48) Saltykow, Beitrag zur Kenntnis des Myeloms. Virchows Archiv. 1903. Bd. 173. — 49) Schelle und Herxheimer, Ueber einen bemerkenswerten Fall von multiplem Myelom. Diese Zeitschr. 1904. Bd. 54. — 50) Seegelken, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1897. Bd. 58. — 51) Spiegelberg, Inaug.-Diss. Freiburg 1894. — 52) Sternberg, Beitrag zur Myelomfrage. Verhandl. d. Deutschen path. Ges. 1903. VI. Tagung. — 53) Derselbe, Zur Kenntnis des Myeloms. Zeitschr. f. Heilk. 1904. Bd. 25. — 54) Stokvis-Kühne, Nederl. Tijdschr. for Geneeskunde. 1891. — 55) Stort, Inaug.-Diss. Berlin 1877. — 56) Süssmann, Inaug.-Diss. Leipzig 1897. — 57) Thomas, Boston med. and surg. journ. 1901. Vol. 145. — 58) Umber, Ueber einen Fall von Myelom. Verhandl. d. ärztl. Vereins z. Hamburg. Biol. Abt. 3. März 1908. — 59) v. Vérébely, Ueber das Myelom. Beiträge z. klin. Chir. 1906. Bd. 48. S. 614. — 60) Weber, A case of multiple myeloma. Med. chir. transactions. 1903. Vol. 83. — 61) Westphal, Beitrag zur Kenntnis der Pseudoleukämie. Archiv. f. klin. Med. 1893. Bd. 51. S. 83. — 62) Wieland, Inaug.-Diss. Basel 1893. — 63) Derselbe, Studien über das primär auftretende, multiple Lymphosarkom der Knochen. Virchows Archiv. 1901. Bd. 161. S. 103. — 64) Winkler, Virchows Archiv. 1900. Bd. 161. — 65) Wright, Journ. of the Boston society of med. scienc. Boston 1900. Vol. IV. — 66) Derselbe, A case of multiple myeloma. John Hopkins hosp. reports. Vol. 9. — 67) Zahn, Ueber das multiple Myelom etc. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 22.



XXXVIII.

Kranielle Geräusche.

Von

H. Köster,

Direktor der med. Abteilung des Allgemeinen und Sahlgrenschen Krankenhauses zu Gothenburg.

Kranielle Geräusche bei Gehirnleiden verschiedener Art sind schon lange bekannt, und man hat ihnen eine gewisse diagnostische Bedeutung speziell in betreff eventueller intrakranieller Aneurysmen zuerkannt. Ich habe deshalb auch in diagnostisch interessanten Fällen die Auskultation des Schädels nicht versäumt und in vereinzelten Fällen, jedoch nicht bei Aneurysmen innerhalb des Schädels, Gelegenheit gehabt, ein kranielles Geräusch zu hören. Mein erster Fall in dieser Hinsicht, ein Tumorfall mit deutlichem Geräusch, stammt aus dem Jahre 1904. Die Fälle, in denen im Laufe der Jahre ein solches zu hören war, waren inzwischen so selten, dass ich sie mehr als Kuriositäten betrachtete, und eine konsequente Auskultation des Schädels wurde deshalb nicht durchgeführt. Zufälligerweisse auskultierte ich Ende 1911 den Schädel eines Falles von Ulcus ventriculi mit bedeutender Anämie und hörte in diesem Falle, der keinerlei Anzeichen eines Gehirnleidens darbot, ein deutliches pulsierendes Schädelgeräusch. Ich entschloss mich deshalb in ähnlichen Fällen weiter zu auskultieren und habe, da meine im Jahre 1912 gewonnene Erfahrung zeigte, dass Schädelgeräusche keineswegs so selten sind, als man bisher angenommen, im letztverflossenen Jahre die Auskultation des Schädels konsequent auf mein ganzes Krankenhausmaterial ausgedehnt. Wie die spätere Kasuistik zeigt, war das Resultat insofern überraschend, als ich in einer ganzen Reihe von Fällen ein kranielles Geräusch konstatieren konnte, das durch andere Ursachen als ein Gehirnleiden hervorgerufen sein musste. So fand ich 1912 Schädelgeräusche in 10 Fällen von Ulcus ventriculi, in 4 einer perniziösen Anämie, in 3 von nicht intrakraniellen Tumorbildungen, und im letztverflossenen Jahre mit dessen konsequent durchgeführter Auskultation in 15 Fällen von Ulcus ventriculi, in 4 einer perniziösen Anämie, in 1 Morbus Banti, in 5 von nicht intrakraniellen Tumorbildungen, und ausserdem in vereinzelten Fällen von Anämie, Chlorose, Morbus Addisonii, Aneurysmen der Halsgefässe und Herzfehlern, also in einer recht bunten Sammlung der verschiedenartigsten Prozesse. Von den in diesem Jahre beobachteten Fällen habe ich nur die im Januar untersuchten für vorliegenden Aufsatz verwertet.

Auf dem Nordischen Kongress für innere Medizin in Lund Ende August 1913 und im Zentralblatt für innere Medizin habe ich kurze Mitteilungen über meine Erfahrung in dieser Beziehung geliefert, und erlaube mir jetzt mein Material, auf welches sich diese gründet, zu veröffentlichen.

Die Literatur in betreff der Schädelgeräusche ist recht spärlich. In hierhergehörigen Hand- und Lehrbüchern sind dieselben mit einzelnen Ausnahmen kaum oder nur kurz erwähnt. Am ausführlichsten behandelt sie Oppenheim (Die Geschwülste des Gehirns, 1902, S. 218) und auch Bruns (Eulenburgs Realenzyklopädie, Artikel Gehirntumoren, Bd. 5, S. 564) und Redlich (Deutsche Klinik, Bd. 61, S. 702) widmen ihnen einige Aufmerksamkeit. Sporadisch findet man ausserdem in der Literatur Fälle mit Schädelgeräuschen erwähnt, meistens im Zusammenhang mit einem Gehirnleiden. Da es mir infolge Mangels an Literatur leider unmöglich ist, ein vollständiges Verzeichnis dieser Fälle zu liefern, begnüge ich mich, die genannten Autoren zu zitieren, da dieselben ziemlich vollständig den jetzigen Stand unserer Kenntnisse in dieser Hinsicht wiedergeben.

Oppenheim schreibt: „Wenn man es sich zur Regel macht, den Schädel der mit Erscheinungen eines Hirnleidens behafteten Personen regelmässig zu auskultieren, wird man überrascht sein, wie häufig es gelingt, ein mehr oder weniger lautes, rhythmisches, dem Pulse isochrones Geräusch wahrzunehmen. Es ist zuweilen am ganzen Schädel, meistens aber nur an einer bestimmten Stelle, deutlich zu vernehmen. Das Phänomen ist von Fischer, Hutchinson, Griesinger, Gerhardt, Henoch, Oppenheim, Karplus u. a. konstatiert worden. Ich verfüge über mindestens 30 Beobachtungen dieser Art. Die Erfahrung hat gezeigt, dass sich in erster Linie die Aneurysmen der basalen Hirnarterien durch dieses Symptom verraten. Wenn es nur in einem relativ kleinen Teil der Fälle konstatiert worden ist, so hat das wohl seinen Grund wesentlich darin, dass nur selten nach demselben gesucht wurde. Indes darf keineswegs behauptet werden, dass das hörbare Gefässgeräusch ein regelmässiges Symptom der von den Hirnarterien ausgehenden Aneurysmen bildet. In einzelnen Fällen dieser Art war es besonders laut, so dass es selbst mit dem unbewaffneten Ohr, wenn dieses dem Schädel des Kranken genähert wurde (Tuczek, Ihmels), wahrgenommen wurde. In einem von P. Meyer aus Henochs Klinik beschriebenen Falle, den auch ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, war das Geräusch von den Angehörigen zuerst vernommen worden."

Es ist das „Hirnblasen" aber nicht allein kein konstantes, sondern auch kein sicheres Zeichen der Aneurysmen, denn es kann auch durch gefässreiche Geschwülste, wie in dem Meyerschen Falle, und durch Tumoren, welche ein grösseres Gefäss komprimieren, verursacht werden (Hennig, Jurasz, eigene Beobachtung). Besonders wird aber seine Bedeutung dadurch eingeschränkt, dass es im Säuglingsalter und frühen Kindesalter bis zum Schlusse der grossen Fontanelle bestehen kann, ohne dass überhaupt eine Hirnaffektion vorliegt (Hennig, Wirthgen u. a.).



Die Rachitis, der Hydrozephalus, die Anämie soll auch bei älteren Kindern zu dieser Erscheinung führen können (Henoch, Jurasz, Ihmels, Strümpell). Ich darf sogar nach eigener Erfahrung behaupten, dass die höheren Grade der Anämie auch bei Erwachsenen ein am ganzen Schädel wahrnehmbares systolisches Geräusch, das gewöhnlich weich und blasend ist, erzeugen können.

Vielleicht kann auch eine angeborene Enge des Foramen caroticum die Ursache sein. Einige Male sind ferner Kopfgeräusche bei Morbus Basedowii und angeblich auch bei Kompression des Nervus sympathicus durch Tumoren (Gowers) wahrgenommen worden. d'Allocco diagnostizierte in einem Falle wesentlich auf Grund des Hirnblasens ein kranielles Aneurysma, während sich statt desselben eine atheromatöse Entartung der Hirngefässe fand.

Wenn das Symptom somit keineswegs pathognomonisch ist für das Aneurysma der Hirnarterien, so ist sein diagnostischer Wert immerhin ein recht bedeutender, da es wenigstens in der Mehrzahl der Fälle auf dieser Grundlage entsteht. Mit besonderer Vorsicht und Zurückhaltung ist es dagegen im frühen Kindesalter zu verwerten.

Um das Geräusch zu hören, lasse man den Patienten den Atem anhalten. Meist ist es erforderlich, lange und aufmerksam hinzuhorchen; hat man es einmal erfasst mit dem Ohr, so hört man es leicht wieder und kann an demselben genau die Pulsfrequenz bestimmen. In zweifelhaften Fällen sollte man immer diese Probe machen. Es kommt übrigens auch vor, dass das Phänomen noch während der Untersuchung schwindet, um nach einiger Zeit wieder hervorzutreten, so dass es z. B. nur von einem Teil der Untersuchenden wahrgenommen wird. Durch starke Kompression der Karotis lässt es sich meistens abschwächen oder kupieren. Lässt man der Zirkulation wieder freien Lauf, so wird es dann gewöhnlich umso stärker hörbar. Manchmal hat es einen pfeifenden, tönenden Charakter.

Es ist eine eigentümliche Erscheinung, dass es nur von einem Teil der Kranken wahrgenommen wird, für diese kann es dann eine quälende Beschwerde werden. Beachtenswert ist es ferner, dass das Schwinden des Phänomens in mehreren Fällen den Stillstand oder die Heilung des Grundleidens ankündigte — aber das Kriterium ist kein zuverlässiges — so schwand auch im Meyerschen Falle, sowie in einem von Bruns und mir beobachteten Falle trotz fortschreitendem Wachstum des Tumors das Blasen im Verlauf der Beobachtung.

Es ist mir aufgefallen, dass bei starker Verdünnung des Schädels das Atemgeräusch besonders laut am Schädel hörbar wird."

Bruns äussert sich wie folgt: In verhältnismässig recht seltenen Fällen kommen auskultatorische Phänomene bei Tumoren am Kopfe vor. Finden sie sich, so sind sie von einiger Wichtigkeit, so dass es sich schon lohnt, danach zu suchen. Sie bestehen in einem sausenden oder hellen

pfeifenden, mit dem Pulse synchronen Arteriengeräusche, das in einzelnen Fällen auch vom Patienten gehört wird. Meist hört man es besser am Hinterkopfe — Gebiet der Basilaris —, in anderen in der Schläfengegend, Gebiet der Carotis interna. Kommt es in der Carotis interna zu Stande, so kann man es durch Kompression der entsprechenden Carotis communis manchmal unterdrücken, wenn nicht das Blut durch die ausgiebig vorhandenen Kommunikationen rasch von der gesunden Hirnseite in die kranke dringt. Nach kurzer Kompression der Carotis tritt es meist viel deutlicher hervor. Es kommt natürlich am häufigsten, wenn auch keineswegs konstant, bei Aneurysmen der Carotis interna oder Basilaris vor, findet sich aber auch bei sehr gefässreichen Tumoren oder bei solchen, die ein grosses Hirngefäss komprimieren. Einmal sah ich es von der Vena magna Galeni ausgehend, die über einen Tumor der Zirbeldrüse gespannt verlief. Bei kleinen Kindern mit offenen Fontanellen findet es sich auch bei gesundem Gehirn und ist also in diesem Alter nicht zu verwerten."

Redlich endlich sagt: „Unter normalen Verhältnissen ist die Auskultation beim Erwachsenen in der Regel ergebnislos, d. h. es ist am Schädel nichts von endokraniellen Geräuschen zu hören. Anders im Kindesalter. Bei Säuglingen und kleinen Kindern, vor Schluss der Fontanellen, ebenso bei Rachitis soll ein systolisches Geräusch zu hören sein. Oppenheim hörte dasselbe bei starker Anämie auch bei Erwachsenen. Grössere Bedeutung hat unter Umständen die Auskultation des Schädels unter pathologischen Verhältnissen. Bekanntlich kommen insbesondere bei Arteriosklerose von Fuchs neuerdings auch bei akquiriertem Hydrozephalus des Erwachsenen beobachtet, mit dem Pulse synchrone Geräusche, anscheinend im Ohr entstehend, dem Kranken zur Wahrnehmung. Sie wissen, dass solche subjektive Geräusche mitunter ein recht quälendes, der Therapie schwer oder auch garnicht zugängliches Symptom sind. Unter vereinzelten Umständen nun ist auch beim Auflegen des Ohres an den Kopf oder selbst per distance ein Geräusch zu hören. Dies kommt auch bei gefässreichen Tumoren vor oder bei Tumoren, die gegen ein grösseres Gefäss andrücken, insbesondere, wenn sie der Schädeloberfläche naheliegen; man hört dann, am besten bei angehaltenem Atem des Kranken, solche rhythmische, mit dem Pulse synchrone Geräusche. Am häufigsten aber kommen sie bei Aneurysmen der basalen Hirnarterien, z. B. solchen der Carotis interna, der Vertebralis zur Beobachtung, mitunter in Form musikalischer Geräusche, selbst auf Distanz hörbar. Selbstverständlich schwindet in solchen Fällen das Geräusch bei Kompression der Carotis communis. Der Ort, wo dieses Geräusch am deutlichsten sich findet, entspricht manchmal der Gegend des Aneurysmas; es wird aber selbstverständlich die supponierte Lokalität mit der übrigen Symptomengruppierung übereinstimmen müssen. Der Befund wird auch der Annahme eines Tumors, also einer progressiven, raumbeengenden



Affektion entsprechen müssen, ehe wir die Diagnose eines Aneurysmas werden stellen können.

Dass unter Verwertung der Anamnese die Diagnose noch weiter gehen kann, zeigt ein von Karplus beobachteter Fall, wo plötzlich unter heftigen Schmerzen ein der Kranken merkliches musikalisches Geräusch, das auch objektiv zu hören war, über der linken vorderen Schädelhälfte auftrat, das mit dem Pulse isochron war und mit der Kompression der Karotis zum Verschwinden gebracht werden konnte. Karplus diagnostizierte Berstung eines Aneurysmas der Carotis interna im Sinus cavernosus, liess die Carotis communis unterbinden, worauf das Geräusch verschwand; die Obduktion ergab die Richtigkeit seiner Argumentation."

In der schwedischen Literatur habe ich nur einen hierher gehörigen Fall finden können, von Josefson veröffentlicht (Sällsyntare sjukdomsfall, Hygiea 1904, Bd. 2, S. 906), in dem bei einem Sarkom der Gehirnbasis ein einseitiges Geräusch zu hören war, das später wieder verschwand. Josefson stellte auf Grund desselben und der übrigen Symptome die Diagnose auf einen Basistumor mit Druck auf die rechte Arteria carotis interna, eine Diagnose, die die Sektion bestätigte. In der Diskussion nach meinem Vortrage in Lund erwähnte er einen zweiten Fall, in dem er ein vorhandenes Geräusch in Zusammenhang mit einer Sklerosierung der Gefässe setzen wollte.

Die angeführten Zitate zeigen also, dass man kranielle Geräusche hauptsächlich bei intrakraniellen Aneurysmen und Tumoren beobachtet hat, dass aber dieselben, das frühe Kindesalter ausgenommen, als seltene Phänomene betrachtet werden. Im frühen Kindesalter kommen sie oft vor, bei älteren Kindern sind sie bei Anämie, Hydrozephalus und Rachitis beobachtet worden, bei Erwachsenen endlich sind sie in vereinzelten Fällen bei Hydrozephalus, Arteriosklerose und auch bei hochgradiger Anämie gehört worden. Letztere Beobachtung rührt von Oppenheim her, aber aus seiner Aeusserung geht hervor, dass er sie mehr als Kuriosa als ein ziemlich gewöhnliches Phänomen betrachtet, eine Auffassung, die noch deutlicher aus seinem Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Bd. 2, S. 1228 hervorgeht, indem er hier betont, „dass er in vereinzelten Fällen ein Geräusch bei Anämie und vasomotorischen Störungen gefunden hat."

Dass dem nicht so ist, dürfte mein Material zeigen. Bevor ich zu demselben übergehe, einige Worte in betreff des Auskultationsverfahrens. Oppenheim betont, dass man lange und genau auskultieren muss, um die Kopfgeräusche hören zu können, und für viele Fälle gilt dieses unzweifelhaft. Oft genug sind dieselben jedoch so stark, dass sie leicht zu erfassen sind, in anderen kann es schwer genug sein. Mehr als einmal ist es uns passiert, dass in Fällen, in denen wir ein deutliches Kopfgeräusch gehört hatten, dasselbe bei einer folgenden Untersuchung verschwunden zu sein schien und erst bei genauem Zuhören entdeckt



werden konnte; besonders gilt dies, wenn mit zunehmender Besserung des Patienten das Geräusch schwächer wird und endlich verschwindet. Es genügt nicht, das Ohr oder das Stethoskop an den Kopf des Patienten zu legen; wie ich später zeigen werde, treten die Geräusche nicht selten nur an begrenzten Stellen des Kopfes hervor. Ehe man alle Teile desselben untersucht hat, kann man deshalb nicht mit Sicherheit die Gegenwart eines Kopfgeräusches ausschliessen.

Bei der Auskultation muss man ausserdem gewisse Vorsichtsmassregeln treffen. Die Patienten müssen natürlicherweise den Atem anhalten, was manchmal erst erlernt werden muss; oft genug kann man nämlich konstatieren, dass die Patientin, wenn sie den Atem halten sollen, allerdings die groben Respirationsbewegungen unterdrücken, aber fortwährend unbewusste kurze und kleine solche machen, durch die Geräusche entstehen, die bei der Auskultation durch ihren Rhythmus leicht zur Verwechselung mit den Gefässgeräuschen Veranlassung geben können. Der Kopf der Patienten muss fest mit beiden Händen fixiert werden, und das Stethoskop fest an den Kopf gedrückt werden, um störende, sonst leicht entstehende Nebengeräusche zu vermeiden. Besonders genau müssen die Schläfen- und Ohrgegenden untersucht werden, da die Gefässgeräusche oft hier am stärksten, manchmal sogar ausschliesslich hier zu hören sind.

In 66 Fällen aus meiner Klinik und meiner Privatpraxis habe ich solchermassen Gefässgeräusche hören können, über die ich im folgenden kurz berichten werde. In betreff der Fälle habe ich nur kurze Auszüge, in so fern sie von Interesse für vorliegende Frage sind, gemacht und das Resultat der Blutuntersuchungen nur angeführt, falls eine Veränderung im Verhalten der Kopfgeräusche eingetreten war, wie viel Interessantes auch die Fälle an und für sich in anderen Beziehungen boten. Speziell habe ich, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, nur die Tagesnotizen erwähnt, die eine eingetretene Veränderung in der einen oder anderen Hinsicht konstatieren; ich habe deshalb auch die Kopfgeräusche erst am Tage ihres Aufretens erwähnt, früher waren sie sicher nicht vorhanden, da fast alle hierhergehörigen Patienten so gut wie täglich untersucht wurden. In Fällen, in den dies nicht geschehen ist, bemerke ich es ausdrücklich. Einige der zuerst beobachteten Fälle sind in der einen oder anderen Hinsicht unvollständig untersucht, da ein deutliches Geräusch in ihnen aber zu hören war, habe ich dieselben doch mit angeführt. Die Blutuntersuchungen sind mit dem Zeissschen Apparat gemacht, die Blutkörperchenzählung mit einem Cytax und die Hämoglobinbestimmungen mit Hilfe der Tallqvistschen Skala.

Die überwiegende Mehrzahl der Blutuntersuchungen ist von meinen Assistenzärzten, Dr. Arnell und Ordell, ausgeführt, die Differentialrechnung der weissen Blutkörperchen vom Prosektor des Krankenhauses, Dr. Forssellius, und bringe ich ihnen hier meinen Dank für die Bereitwilligkeit, mit der sie sich diesen Untersuchungen unterzogen haben.



Mein Material lässt sich auf drei Gruppen verteilen:

1. Fälle mit intrakraniellen Veränderungen, in denen das Kopfgeräusch in Zusammenhang mit diesen gesetzt werden muss.
2. Fälle ohne Symptome eines Gehirnleidens aber mit hochgradiger Anämie.
3. Fälle ohne Gehirn- und Blutveränderungen.

1. Fälle mit intrakraniellen Veränderungen.

1. F. G. J., 26jähr. Frau. Aufg. 22. 1., gest. 1. 4. 1909. Tumor cerebri. Kopfschmerzen ohne bestimmte Lokalisation, vielleicht mehr ausgeprägt in den Ohrengegenden. Starkes Kopfgeräusch in der Stirn, besonders rechts, an Stärke gegen das rechte Ohr zunehmend. Ueberall Tönen und Sausen im Kopf.

Sektion: Scharf begrenzter Tumor (Sarkom), nicht besonders gefässreich, das vorderste Drittel des ersten und zweiten Schläfengyrus einnehmend, sowie Erweichung der angrenzenden Teile des Temporallappens. Die basalen Gehirngefässe ohne Veränderungen, Gehirn sonst normal, aber mit flachen Windungen.

2. J. M. A., 20jähr. Mann. Aufg. 29. 3., gest. 27. 5. 1904. Thrombosis sinus transversi. Bei der Aufnahme Kopfschmerzen, kein Ohrensausen. Die Kopfvenen erweitert und deutlich hervortretend. In der Scheitelgegend ein starkes systolisches, pulsierendes Geräusch, schwächer in den Ohrengegenden.

Sektion: Subduralflüssigkeit vermehrt, einige kleine Tuberkelknötchen auf der rechten Hemisphäre, Hirnventrikel erweitert, Hirnsubstanz normal. Im linken Sinus transversus bis nahe an den Sinus sigmoideus eine feste, gelblichweisse, fast organisierte Thrombusmasse, das ganze Lumen füllend. Uebrige Sinus- und Hirngefässe ohne Anmerkung.

3. F. W. R., 63jähr. Mann, 1910. Thrombosis cerebri. Gefässe rigide, am Herzen ein starkes systolisches Geräusch, am deutlichsten an der Spitze. Nach und nach mehr benommen, Gehör schlechter, starkes Ohrensausen, besonders links; Pat. beschreibt dasselbe, als ob eine Lokomotive beständig im Kopfe pustete. Starkes, beständiges Schwindelgefühl. Am Kopfe, besonders links, ein starkes, rhythmisch pulsierendes Geräusch.

Sektion: Herzklappen kalkinkrustiert, Koronargefässe kalkreich. In der Aorta arteriosklerotische Flecke. Die Arteriae vertebrales federdick erweitert und etwas schlängelnd mit harten, kalkinkrustierten Wänden; in der Art. cerebralis post. eine nicht besonders feste Thrombusmasse. Hirnwindungen von normaler Wölbung. Im Grenzgebiet zwischen dem linken Nucleus caudatus und lenticularis eine erbsengrosse Erweichung, grauweiss und schmierig.

4. B. J., 60jähr. Witwe. Aufg. 18. 3., gest. 29. 3. 1912. Thrombosis cerebri. Bei der Aufnahme benommen, periphere Gefässe rigide. Pat. blass, aber nicht hochgradig anämisch, am Herzen ein weiches systolisches Geräusch über der Aorta, rechtsseitige Parese. Ueberall starke Kopfgeräusche, vielleicht etwas stärker links als rechts, mit dem Pulse synchron; ob Pat. dieselben bemerkt, ist infolge ihrer Benommenheit nicht zu entscheiden.

Sektion: Windungen nicht abgeflacht. Die Gefässe der Hirnbasis haben hochgradig verkalkte und steife Wände; in der linken Arteria fossae Sylvii eine graurote Thrombusmasse, die das Gefässlumen vollständig füllt, sich in die Verzweigungen des Gefässes fortsetzt und auch, aber nicht vollständig obturierend, in die Karotis hineinragt. An der linken Hemisphäre ist die dritte Frontalwindung grau verfärbt und von weicher Konsistenz; die Zentralwindungen und der Parietallappen sind gelblich, teil-

weise schmierig verfallen. Auf dem Durchschnitt umfasst diese Erweichung die ganze Schnittfläche mit Ausnahme von ein paar Zentimetern in der Gegend der inneren flachen Oberfläche. Auch die Zentralganglien sind verändert. Im Schläfenlappen hat die Veränderung den grösseren Teil der vorderen Hälfte ergriffen, und die Insula ist total zerstört; im Okzipitallappen eine keilförmige Erweichung an der konvexen Oberfläche.

5. E. B., 9jähr. Knabe, 1909. Tumor cerebelli. Typische Symptome eines Zerebellartumors, am Herzen keine Geräusche, nicht besonders anämisch, keine Geräusche über den Halsgefässen. Am Kopfe ein starkes, pulsierendes Geräusch ausschliesslich in der Gegend hinter dem linken Ohr, nicht vom Patienten gehört.

Sektion: Gliom im Vermis, das sich in die linke Hemisphäre erstreckte.

6. J. A. J., 60jähr. Mann. Aufg. 17. 10. 1913, gest. 9. 1. 1914. Tumor durae matris. Wegen unbestimmter Hirnsymptome suchte Pat. das Krankenhaus auf. Nach und nach Tumorsymptome des linken Frontallappens. Am Herzen ein schwaches, systolisches Geräusch.

Mitte Dezember ein nicht starkes, kurzes, systolisches, pulsierendes Geräusch überall zu hören, etwas stärker in der rechten Stirnhälfte. Keine Geräusche über den Halsgefässen, am Herzen nur schwache Geräusche an der Spitze. Pat. nicht besonders anämisch, Gefässe nicht rigide, Blutdruck 160 mm. — 2. 1. In der Gegend vor und oberhalb des linken Ohrs eine Ausbuchtung des Schädels, die schnell an Grösse zunahm.

Operation 9. 1.: Bei der Entfernung des tumorinfiltrierten Knochens musste ein 1—2 mm dickes Gefäss (Stamm der Art. meningea media), das, von der Hirnbasis kommend, in ein Knochenkanälchen drang, unterbunden werden; dieses Gefäss war deutlich obturiert. Dura in grosser Ausdehnung infiltriert und fest an die entsprechende Hirnsubstanz fixiert. Exitus 11. 1.

Sektion: An der Innenseite der Dura ein apfelgrosser Tumor, durch verschiedene, ziemlich grosse Gefässe an die Hirnsubstanz fixiert. Tumor graurötlich, weich, saftreich. Bedeutende Abflachung der linksseitigen Hirnwindungen.

Im Laufe der Jahre habe ich also nur in 6 Fällen bei vorhandener intrakranieller Läsion ein Kopfgeräusch konstatieren können; von diesen entfallen die 2 auf die letzten beiden Jahre, während welcher wir alle hierhergehörigen Fälle oft und genau untersucht haben. Mit Recht dürfte man deshalb das Auftreten eines Kopfgeräusches bei einem intrakraniellen Leiden als selten bezeichnen können.

Ein Vergleich der Fälle in betreff der Prozesse, die bei der Sektion gefunden wurden, zeigt folgendes: Im 1. Fall ein Tumor des linken Schläfenlappens bei einer 26jährigen Frau, im 6. Tumor der linken Frontaldura und im entsprechenden Teil des knöchernen Schädels bei einem 60jährigen Manne, im 5. Zerebellartumor bei einem 9jährigen Knaben; im 2. Falle Thrombose des Sinus transversus bei einem 20jährigen Jüngling, im 3. atheromatöse Veränderungen der erweiterten Arteriae vertebrales und eine kleine Erweichung an der Grenze zwischen dem Nucleus caudatus und lenticularis bei einer 63jährigen Frau und im 4. endlich Thrombose der linken Arteria fossae Sylvii mit weit ausgedehnter Erweichung der Hemisphäre bei einer 60jährigen Frau, sowie Sklerose der basalen Hirngefässe.



Recht verschiedenartige Prozesse liegen also den Kopfgeräuschen in meinen Fällen zu Grunde, und sie zeigen überzeugend, dass auch andere Läsionen als ein Aneurysma oder ein Tumor dasselbe veranlassen können. In keinem derselben fand man ein deutliches Aneurysma; eine Dilatation eines bestimmten Gefässes, die jedoch nicht besonders hochgradig war, wurde nur in einem Falle (3) konstatiert. Die Hälfte der Fälle zeigt dagegen Veränderungen der Gefässe als einzige Erklärung der Geräusche. Dass dem so sein kann, hat ja schon d'Allocco nach Oppenheim konstatieren können, ferner auch Wallenberg nach Redlich, und Josefson nimmt eine ähnliche Erklärung für einen seiner Fälle an. Aber da die Hälfte meiner Fälle solche Gefässveränderungen der einen oder anderen Art zeigen ohne gleichzeitig vorhandene Tumor- oder Aneurysmabildung, muss man meiner Ansicht nach weit öfter, als man bisher geneigt gewesen ist, nach den spärlichen Beobachtungen zu urteilen, an eine solche Gefässveränderung denken, wenn man ein kranielles Geräusch hört. Damit will ich allerdings nicht behaupten, dass dieselben relativ oft bei arteriosklerotischen Prozessen auftreten; im Gegenteil, dieselben sind sicherlich auch hier relativ selten, da ich Hunderte von Fällen mit arteriosklerotischen Veränderungen im Laufe der Jahre untersucht habe und nur die drei soeben erwähnten habe finden können.

Die diagnostische Bedeutung, die man bisher den kraniellen Geräuschen, wenn auch mit gewissen Einschränkungen in betreff des Vorhandenseins eines intrakraniellen Aneurysmas hat zuerkennen wollen, dürfte unter solchen Umständen recht unbedeutend sein. Das einzige Gemeinsame für alle meine Fälle ist die Wahrscheinlichkeit einer Zirkulationsstörung innerhalb des Schädels als Ursache des Geräusches, entstanden entweder durch Druck in den Tumorfällen, durch Verschluss der Strombahn oder endlich durch Veränderungen der Gefässwand. Das Auftreten eines kraniellen Geräusches bei einer intrakraniellen Läsion dürfte deshalb nur den Schluss erlauben, dass eine Zirkulationsstörung irgend welcher Art vorhanden ist, keineswegs dürfte dasselbe aber an und für sich für die Diagnose eines Aneurysmas oder eines Tumors verwertet werden können.

Ist somit die allgemeindiagnostische Bedeutung der kraniellen Geräusche gering, wäre es doch möglich, dass sie eine gewisse lokaldiagnostische besitzen könnten insofern, dass die Gegend, wo man dieselben am stärksten hört, der veränderten Hirnpartie entsprechen könnte. Prüft man in dieser Hinsicht die Fälle, findet man folgendes: Fall 1: Tumor des linken Schläfenlappens, Geräusch am stärksten über der rechten Kranialhälfte, besonders gegen das Ohr zu; Fall 2: linksseitige Thrombose des Sinus transversus, Geräusch am stärksten in der Parietalgegend; Fall 3: kalkinkrustierte und etwas erweiterte Vertebralarterien und eine kleine Erweichung in der linken Hemisphäre, Geräusch am stärksten über der linken Schädelhälfte; Fall 4: grosse Erweichung der linken Hemi-

sphäre, Geräusch überall stark, vielleicht etwas stärker links; Fall 5: linksseitiger Zerebellartumor, Geräusch ausschliesslich hinter dem linken Ohr; Fall 6: Frontalgegendtumor links, Geräusch überall deutlich, am stärksten in der rechten Stirnhälfte.

Mit Ausnahme des 5. und möglicherweise des 4. Falles, in dem jedoch der Unterschied in der Stärke der Geräusche rechts und links nur unbedeutend war, entsprechen also die deutlichste Stelle des Geräusches und der Sitz des Hirnleidens einander nicht. Im 3. Falle war allerdings das Geräusch am deutlichsten links, und eine kleine Erweichung fand sich hier an der Grenze zwischen dem Nucleus caudatus und lenticularis, aber wahrscheinlicher dürfte sein, dass die Geräusche in diesem Falle in den hochgradig veränderten Vertebralarterien, die an beiden Seiten ungefähr gleich verändert waren, entstanden sind. In ein paar Fällen (1 und 6) waren die Geräusche sogar stärker auf der entgegengesetzten Seite, der gesunden Hirnhälfte entsprechend.

Lokaldiagnostische Bedeutung dürften dieselben deshalb nur in Ausnahmefällen besitzen. Ueberraschend ist dieses kaum; wo das Geräusch in diesen und ähnlichen Fällen entsteht, die Aneurysmafälle ausgenommen, lässt sich nämlich kaum mit irgend welcher Sicherheit bestimmen. Es ist keineswegs gesagt, obgleich die Möglichkeit natürlicherweise nicht ausgeschlossen werden kann, dass dasselbe in einem Gefäss in der Nähe eines eventuellen Tumors oder in der erweichten Hirnpartie entstanden ist. Ersteren Falles wissen wir ja, wie manchmal infolge des vermehrten Hirndruckes Symptome von Gehirnteilen, die relativ entfernt vom Tumor liegen, entstehen können, während solche von den zwischenliegenden völlig fehlen, letzteren Falles zeigen oft genug die grösseren Gefässe bedeutende arteriosklerotische Veränderungen, wie z. B. in Fall 3 und 4, und die Geräusche können ebenso gut hier entstanden sein, wie in der Nähe oder in den ergriffenen Hirnpartien. Nur in 2 unserer Fälle (3 und 6) dürfte man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit das Gefäss bestimmen können, in dem das Geräusch gebildet wurde; im ersteren in den kalkinkrustierten Vertebralarterien, im letzteren in dem von der Tumorbildung umschlossenen Zweige der Arteria meningea media, in welchem eine relative Stenose des Gefässlumens durch das Wachsen des Tumors infolge der Unnachgiebigkeit der Gewebe entstanden sein muss. In den übrigen Tumorfällen konnte kein speziell komprimiertes Gefäss nachgewiesen werden. In den Fällen mit bedeutender Erweichung fand man, wie schon erwähnt, arteriosklerotische Veränderungen der basalen Hirngefässe, und im Falle mit der Sinusthrombose zeigte die klinische Observation eine starke Füllung der Kopfvenen, die jedoch bei der Sektion sich nicht besonders bemerkbar machte.

Die kraniellen Geräusche dürften deshalb weder in allgemein- noch lokaldiagnostischer Beziehung von grösserer Bedeutung sein; hier wie überall sonst müssen Anamnese und das



klinische Bild die Momente sein, die die Diagnose bestimmen; bei jüngeren Individuen, von den jüngsten Altersklassen abgesehen, ist doch die Wahrscheinlichkeit einer Tumorbildung grösser als bei älteren Personen; bei letzteren erlaubt das Auftreten eines Kopfgeräusches an und für sich nur in Ausnahmefällen, wie z. B. in dem Karplusschen und dem Josefsonschen bestimmte Schlusssätze.

Das Geräusch in diesen Fällen war im allgemeinen stark und leicht zu hören, nur in dem letzterem war es relativ schwach; in demselben trat es ja aber im Beginn der Gefässkompression auf und konnte nicht verfolgt werden, da Patient unmittelbar zur Operation übersandt wurde und weitere Auskultation infolgedessen unmöglich war. Subjektiv wurde dasselbe in den Fällen, in denen diesbezügliche Angaben gewonnen werden konnten, verschieden von den Patienten aufgefasst. Bald hatten sie Tönen und Sausen im Kopfe (Fall 1), bald ein starkes Pusten, stärker auf dem einen Ohre, vom Patienten beschrieben, als ob er eine Lokomotive eine Steigung hinaufgehen hörte (Fall 3), in 2 Fällen (2 und 5) spürten die Patienten dagegen nichts von den Geräuschen.

Dieselben sind in allen Fällen mit dem Pulse synchron, aber Zweifel darüber, dass sie innerhalb des Schädels entstanden sind, dürften kaum bestehen können. Nur in einem derselben fanden wir stärkere systolische Geräusche über dem Herzen (Fall 3), in den übrigen waren diese nur schwach oder fehlten völlig. Ueber das Verhalten der Halsgefässe in auskultatorischer Beziehung fehlen Notizen in mehreren Fällen, da ich denselben zu jener Zeit keine besondere Aufmerksamkeit widmete; die Fälle waren ja meistens vor der Periode, die meine Auffassung, dass die kraniellen Geräusche weit häufiger sind, als man bisher angenommen, festigte, in Beobachtung; irgend welche Veranlassung, das Vorhandensein stärkerer Halsgeräusche in ihnen anzunehmen, liegt aber kaum vor.

Weit häufiger kann man die Kopfgeräusche bei anämischen Zuständen der einen oder anderen Art hören. In 26 Fällen von Ulcus ventriculi oder duodeni, in 15 von Anaemia perniciosa, in 2 eines Morbus Banti, in 8 von Cancer ventriculi oder anderen Tumorbildungen mit sekundärer Anämie, in 2 einer akuten Anämie nach Blutungen und in 1 eines Morbus Addisonii haben wir dieselben konstatieren können.

2. Fälle ohne Hirnsymptome, aber mit hochgradiger Anämie.

7. A. L., 29jähr. Dienstmädchen. Aufg. 8. 9., entl. 24. 11. 1911. Ulcus ventriculi. Ohnmachtsanfall 4. 9. Bei der Aufnahme durchscheinend blass, Kopfschmerzen und Ohnmachtsanfälle beim Aufrichten. Keine subjektiven Kopfsymptome. Herz ohne Nebengeräusche, starkes kontinuierliches Venenbrausen am Halse. Ueberall pulsierendes Kopfgeräusch. Rote Blutkörperchen 2100000, Hämoglobin 40 pCt.

2. 10. Kopfgeräusch schwächer, aber noch überall zu hören.

21. 10. Weber negativ.

24. 10. Kopfgeräusche verschwunden.



8. F. B., 33jähr. Frau. Aufg. 10. 2. entl. 19. 4. 1912. Ulcus ventriculi. Blutbrechen mit Ohnmacht kurz vor der Aufnahme. Sehr anämisch, klagt über Kopfschmerzen und Ohrensausen. Am Herzen über der Spitze ein weiches systolisches Geräusch und deutliches Venenbrausen am Halse.

11. 2. Schwaches Geräusch in den Schläfengegenden.

23. 2. Kein Kopfgeräusch.

25. 2. Weber negativ.

9. M. A., 57jähr. Frau. Aufg. 15. 2., entl. 30. 3. 1912. Ulcus ventriculi. Blutbrechen bei der Aufnahme, sehr anämisch, Herztöne dumpf mit einem entfernten Geräusch an der Spitze und Basis, kein Venenbrausen. Subjektiv weder Ohrensausen, noch sonstige Beschwerden im Kopf. Deutliches Kopfgeräusch, hauptsächlich in den Schläfengegenden.

1. 3. Weber negativ.

10. 3. Kein Kopfgeräusch.

10. A. W., 37jähr. Frau. Aufg. 15. 2., entl. 23. 3. 1912. Ulcus ventriculi. Blutbrechen 9. 2. Bei der Aufnahme bedeutend anämisch, Herz ohne Geräusche, schwaches Kopfgeräusch in den Schläfengegenden.

29. 2. Weber negativ.

18. 3. Noch immer ein schwaches Kopfgeräusch in den Schläfengegenden.

11. J. E. K., 25jähr. Mann. Aufg. 29. 2., entl. 9. 4. 1912. Ulcus ventriculi. Blutbrechen am Tage der Aufnahme, anämisch und mager. Herz normal ohne Geräusche, schwaches solches über den Halsgefässen. Ueberall deutliches Kopfsausen, am deutlichsten in den Schläfengegenden, synchron mit dem Pulse.

11. 3. Weber negativ. Kopfgeräusch verschwunden.

12. A. L., 33jähr. Frau. Aufg. 17. 6., gest. 21. 6. 1912. Ulcus ventriculi. Zweimal Blutbrechen am Tage der Aufnahme. Sehr anämisch, am Herzen schwache anämische Geräusche.

19. 6. Schwaches, pulsierendes Kopfgeräusch, hauptsächlich in den Schläfengegenden; gleichzeitig starke systolische Geräusche über den Halsgefässen und ein schwaches am Herzen.

Sektion: Normale Klappen und Gefässe.

13. E. A., 52jähr. Frau. Aufg. 22. 9. entl. 1. 12. 1912. Ulcus ventriculi. Blutbrechen gleich vor der Aufnahme. Blass, am Herzen ein starkes präsystolisches Geräusch, über den Halsgefässen nur schwaches Blasen.

7. 10. Blutbrechen, benommen, halluziniert, Auskultation des Schädels unmöglich.

29. 10. Ueberall deutliches Kopfgeräusch, synchron mit dem Pulse. Ueber den Halsgefässen nicht besonders starkes Brausen, am Herzen über der Spitze ein deutliches präsystolisches Geräusch. Subjektiv keine Geräusche im Kopf. Rote Blutkörperchen 2390000, weisse Blutkörperchen 6600, Hämoglobin 35 pCt.

11. 11. Die kraniellen Geräusche verschwunden. Rote Blutkörperchen 3400000, weisse Blutkörperchen 7200, Hämoglobin 40 pCt.

14. A. S., 50jährige Witwe. Aufg. 7. 10., entl. 22. 11. 1912. Ulcus ventriculi. Teerfarbener Stuhl 1. 10. mit Schwindel. Bei der Aufnahme anämisch und mager, am Herzen ein schwaches systolisches Geräusch.

20. 10. Ueberall deutliches Kopfgeräusch, synchron mit dem Pulse. Rote Blutkörperchen 2300000, weisse 8100, Hämoglobin 25 pCt.

26. 10. Weber negativ.

16. 11. Das kranielle Geräusch bedeutend schwächer.



19. 11. Dasselbe nur schwach zu hören in der Gegend oberhalb des linken Ohres. Notizen über weitere Blutuntersuchungen fehlen.

15. G. P., 41jähr. Frau. Aufg. 29. 10. 1912, entl. 16. 1. 1913. Ulcus ventriculi. Am Aufnahmetage bedeutendes Blutbrechen, guter Allgemeinzustand. Erneutes Blutbrechen 3. 11.

14. 11. Starkes kontinuierliches Sausen in der Gegend oberhalb des rechten Ohres, sonst nirgends am Schädel, mit Andeutung eines Pulsrhythmus. Das Geräusch ähnelt recht sehr einem starken Sausen, das über den Halsgefässen zu hören ist. Am Herzen nur schwache systolische Geräusche. Subjektiv hört Pat. nichts. Rote Blutkörperchen 1800000, weisse Blutkörperchen 9300, Hämoglobin 35 pCt.

19. 11. Das kranielle Geräusch schwächer, die Halsgeräusche unverändert.

17. 12. Kopfgeräusch nur schwach, starkes Bruit über den Halsgefässen.

29. 12. Kein Kopfgeräusch, am Herzen und über den Halsgefässen dieselben unverändert. Rote Blutkörperchen 2020000, weisse Blutkörperchen 7400, Hämoglobin 50 pCt.

16. E. H., 48jähr. Frau. Aufg. 5. 11. 1912, entl. 21. 2. 1913. Ulcus ventriculi. Am Tage vor der Aufnahme bedeutendes Blutbrechen. Aeusserst anämisch, fast pulslos, mit reichlichem Blutabgang per Rektum. Am Herzen ein schwaches systolisches Geräusch über der Spitze, starkes Venenbrausen, unsicheres Kopfgeräusch in den Schläfengegenden.

7. 11. Herz und Halsgeräusche unverändert. Hinter dem linken Ohre ein deutliches Geräusch, synchron mit dem Pulse, schwach auch in der Schläfengegend auffassbar, dagegen nicht rechts. Subjektiv hört Patient nichts, aber klagt über Dunkelheit im Zimmer. Rote Blutkörperchen 1300000, weisse Blutkörperchen 10800, Hämoglobin 30—40 pCt.

17. 12. Weber negativ.

18. 1. Das kranielle Geräusch sehr undeutlich. Rote Blutkörperchen 2300000, weisse Blutkörperchen ?, Hämoglobin 60—70 pCt., Blutdruck 95 mm.

6. 2. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 3000000, weisse Blutkörperchen ?, Hämoglobin 60 pCt., Blutdruck 95 mm.

17. E. B., 32jähr. Frau. Aufg. 2. 12. 1912, entl. 2. 1. 1913. Ulcus ventriculi. Blutbrechen 6 Tage vor der Aufnahme. Aeusserst anämisch, etwas benommen, am Herzen ein schwaches systolisches Geräusch, deutliches Bruit über den Halsgefässen, deutliches Kopfgeräusch. Rote Blutkörperchen 1470000, weisse Blutkörperchen 12100, Hämoglobin 20 pCt. Weitere Notizen über das Verhalten des Geräusches fehlen.

18. N. B., 22jähr. Student. Aufg. 30. 12. 1912, entl. 22. 2. 1913. Ulcus ventriculi. Bedeutendes, wiederholtes Blutbrechen während der Tage vor der Aufnahme, später mehrmals wiederholt. Aeusserst anämisch, mager und schwächlich, schwaches systolisches Geräusch am Herzen, starkes am Schädel, pulsierend, überall gleich stark. Rote Blutkörperchen 840000, weisse Blutkörperchen 6750, Hämoglobin 20 pCt.

3. 1. Weber negativ.

19. 2. Kaum auffassbare Kopfgeräusche. Rote Blutkörperchen 3160000, weisse Blutkörperchen 6500, Hämoglobin 35 pCt., Blutdruck 105 mm.

19. K. L., 46jähr. Bäcker. Aufg. 21. 1., entl. 1. 3. 1913. Ulcus ventriculi. Blutbrechen 10. 1. Sehr anämisch und blass, keine Geräusche am Herzen und über den Halsgefässen. Starke Kopfgeräusche überall, synchron mit dem Pulse. Rote Blutkörperchen 1220000, weisse Blutkörperchen 4200, Hämoglobin 40 pCt.



14. 2. Weber negativ.

24. 2. Das kranielle Geräusch verschwunden. Rote Blutkörperchen 2520000, weisse Blutkörperchen 10200, Hämoglobin 55 pCt., Blutdruck 125 mm.

20. T. E., 37jähr. Frau. Aufg. 2. 1., entl. 8. 3. 1913. Ulcus ventriculi. 2 Tage vor der Aufnahme Blutbrechen. Blass und mager, recht benommen. Am Herzen ein systolisches Geräusch, am stärksten über der Basis, starkes Bruit über den Halsgefässen. Starkes Kopfgeräusch überall, synchron mit dem Pulse, subjektiv nicht von der Patientin vernommen. Rote Blutkörperchen 1700000, weisse Blutkörperchen 5000, Hämoglobin 30—40 pCt., Blutdruck 85 mm.

28. 1. Weber negativ.

2. 3. Kopfgeräusch nur schwach. Bluntersuchung nicht notiert.

21. J. K., 65jähr. Frau. Aufg. 27. 1., gest. 13. 2. 1913. Ulcus ventriculi. Wegen pyämischer Symptome aufgenommen mit gutem Allgemeinzustand, nicht besonders blass. Periphere Gefässe rigide, keine Herzgeräusche.

30. 1. Wiederholtes Blutbrechen und loser Stuhl, Patientin blass und mitgenommen. Deutliche aber schwache Kopfgeräusche in den Schläfengegenden, synchron mit dem Pulse. Schwaches Sausen über den Halsgefässen. Rote Blutkörperchen 1840000, weisse Blutkörperchen 17500, Hämoglobin 40 pCt.

11. 2. Aeusserst anämisch und schwach. Das kranielle Geräusch überall stark hervortretend.

Sektion: Ulcera ventriculi. Osteitis purulenta ossis ilei c. abscessu perirenali. Kerzklappen normal, Bauchaorte fleckenweise deutlich gestreift.

22. E. P., 66jähr. Schneider. Aufg. 8.4., gest. 14.4. 1913. Ulcus ventriculi. Blutbrechen eine Woche vor der Aufnahme. Stark anämisch, am Herzen ein rauhes, systolisches Geräusch über der Basis, starkes Bruit am Halse. Starkes, pulsierendes Kopfgeräusch überall, subjektiv nicht vom Patienten erfasst. Rote Blutkörperchen 1800000, weisse Blutkörperchen 14000, Hämoglobin 30—40 pCt.

Sektion: Nirgends arteriosklerotische Veränderungen. Herz degeneriert, Klappen normal.

23. E. E., 23jähr. Fräulein. Aufg. 24. 5., entl. 6. 8. 1913. Ulcus ventriculi. Wiederholtes Blutbrechen. Sehr anämisch, schwaches systolisches Geräusch am Herzen, starkes Halsvenengeräusch. Ueberall ein starkes Schädelgeräusch, am schwächsten in der Mittellinie. Subjektiv Pulsation im Kopf, aber kein Ohrensausen.

13. 6. Kopfgeräusch unverändert. Rote Blutkörperchen 1200000, weisse Blutkörperchen 5000, Hämoglobin 40 pCt., Blutdruck 110 mm. Leukozyten 76 pCt., Lymphozyten 22 pCt., übrige Formen 2 pCt.

10. 7. Weber negativ.

17. 7. Kopfgeräusch verschwunden, während der letzten Woche immer schwächer. Rote Blutkörperchen 2680000, weisse Blutkörperchen 4000, Hämoglobin 50—60 pCt., Leukozyten 74 pCt., Lymphozyten 24 pCt., übrige Formen 2 pCt.

24. A. A., 36jähr. Frau. Aufg. 10. 6., entl. 2. 8. 1913. Ulcus ventriculi. Blutbrechen unmittelbar vor der Aufnahme. Blass, am Herzen ein systolisches Geräusch, am stärksten über der Basis, starkes Bruit am Halse. Ueberall ein starkes kranielles Geräusch, keine subjektive Geräusche im Kopf. Rote Blutkörperchen 1300000, weisse Blutkörperchen 6000, Hämoglobin 30—40 pCt., Blutdruck 112 mm. Leukozyten 64 pCt., Lymphozyten 34 pCt., übrige Formen 2 pCt.

11. 7. Weber negativ.

16. 7. Das kranielle Geräusch nur schwach in den Schläfengegenden zu hören. Rote Blutkörperchen 2300000, weisse Blutkörperchen 5000, Hämoglobin 50 pCt., Blutdruck 85 mm.



31. 7. Dasselbe verschwunden. Rote Blutkörperchen 3000000, Hämoglobin 60 pCt.

25. E. P., 31jähr. Krankenwärterin. Aufg. 27. 6., entl. 13. 9. 1913. Ulcus ventriculi. Plötzliches Blutbrechen im Krankenhause. Blass, Herz normal, kein Geräusch über den Halsgefässen.

2. 7.—5. 7. wiederholtes Blutbrechen. Patientin bedeutend blasser, am Herzen ein schwaches, systolisches Geräusch an der Spitze, starkes Bruit am Halse. Ueberall am Schädel ein deutliches, pulsierendes, von der Patientin nicht vernommenes, Geräusch. Rote Blutkörperchen 2000000, weisse Blutkörperchen 8000, Hämoglobin 40 pCt., Leukozyten 71 pCt., Lymphozyten 28 pCt., übrige Formen 1 pCt.

14. 7. Weber negativ. Das kranielle Geräusch verschwunden. Rote Blutkörperchen 2000000, weisse Blutkörperchen 6000, Hämoglobin 60 pCt., Leukozyten 70 pCt., Lymphozyten 27 pCt., übrige Formen 3 pCt.

26. 48jähr. Mann. Aufg. 13. 10., entl. 4. 12. 1913. Ulcus ventriculi. Blutbrechen am Tage vor der Aufnahme. Blass und anämisch, am Herzen keine Geräusche.

15. 10. Schwaches, pulsierendes Schädelgeräusch ausschliesslich in den Schläfengegenden. Am Halse schwach pulsierende Geräusche, am Herzen keine solche. Subjektiv hört Patient nichts. Rote Blutkörperchen 2290000, weisse Blutkörperchen 6400, Hämoglobin 30—40 pCt., Blutdruck 120 mm. Leukozyten 61 pCt., Lymphozyten 38 pCt., übrige Formen 1 pCt.

24. 10. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 3140000, weisse Blutkörperchen ?, Hämoglobin 40—50 pCt., Blutdruck 90 mm. Leukozyten 68 pCt., Lymphozyten 30 pCt., übrige Formen 2 pCt.

31. 10. Weber negativ.

6. 11. Wieder ein schwaches Geräusch am Schädel, jetzt aber nur in der linken Schläfengegend, pulsierend. Nichts subjektiv. Rote Blutkörperchen 2660000, weisse Blutkörperchen 11400, Hämoglobin 50 pCt., Blutdruck 90 mm.

19. 11. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 3360000, weisse Blutkörperchen 6600, Hämoglobin 70 pCt.

27. M. O., 42jähr. Frau. Aufg. 19. 10., entl. 9. 12. 1913. Ulcus ventriculi. Nach Blutbrechen anämisch, am Herzen ein schwaches, systolisches Geräusch, schwaches Venenbrausen am Halse. Ein äusserst schwaches kranielles (mehr andeutungsweise) Geräusch an einer Stelle vor und oberhalb des linken Ohres, synchron mit dem Pulse. Gefühl von Pulsationen im Kopf, kein Ohrensausen. Rote Blutkörperchen 3700000, weisse Blutkörperchen 14000, Hämoglobin 50 pCt. Blutdruck 115 mm. Leukozyten 68 pCt., Lymphozyten 30 pCt., übrige Formen 2 pCt.

25. 10. Weber negativ. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 4100000, weisse Blutkörperchen 10200, Hämoglobin 60 pCt., Blutdruck 120 mm.

28. J. G., 41jähr. Frau. Aufg. 6. 11., entl. 13. 12. 1913. Ulcus ventriculi. Nach Blutbrechen stark anämisch, schwaches systolisches Geräusch am Herzen, Venenbrausen am Halse. Am Schädel ein schwaches, mit dem Pulse synchrones Geräusch vor dem rechten Ohre, sonst nirgends, von der Patientin nicht vernommen. Rote Blutkörperchen 2660000, weisse Blutkörperchen 10400, Hämoglobin 40—50 pCt., Blutdruck 120—130 mm. Leukozyten 60 pCt., Lymphozyten 39 pCt., übrige Formen 1 pCt.

12. 11. Weber negativ.

21. 11. Kranielles Geräusch auch in der Gegend vor dem linken Ohre. Rote Blutkörperchen 2460000, weisse Blutkörperchen 9000, Hämoglobin 40 pCt.

4. 12. Das kranielle Geräusch verschwunden, das systolische am Herzen unverändert. Rote Blutkörperchen 2590000, weisse Blutkörperchen 9000, Hämoglobin 50—60 pCt., Blutdruck 110 mm.



29. F. W., 74jähr. Mann. Aufg. 13. 10., gest. 2. 11. 1913. Ulcus duodeni. Patient nach und nach immer blässer und schwächer. Bei der Aufnahme blass, Gefässe rigide, am Herzen keine abnorme Geräusche, über den Halsgefässen ein deutliches Sausen und pulsierende Geräusche, schwächer als die sehr starken kraniellen, die, synchron mit dem Pulse, überall zu hören sind, am stärksten in der rechten Schläfengegend. Subjektiv starkes Pulsieren im Kopf und Ohrensausen, das nach Patient manchmal pausiert (bei der Auskultation konnte ein solches Pausieren nie konstatiert werden). Rote Blutkörperchen 2000000, weisse Blutkörperchen 6000, Hämoglobin 30—40 pCt., Blutdruck 180 mm.

Sektion: Arteriosklerose.

30. A. L., 37jähr. Frau. Aufg. 17. 11. 1913, entl. 5. 1. 1914. Ulcus ventriculi. Zunehmende Blässe und Schwindel. Bei der Aufnahme blass und mager, unreine Herztöne, am Halse ein systolisches Geräusch. Ueberall am Schädel, am stärksten in den Schläfengegenden und oberhalb der Ohren, ein deutliches, kontinuierliches Sausen mit Andeutung von Pulsrhythmus, von der Patientin nicht bemerkt. Rote Blutkörperchen 3000000, weisse Blutkörperchen 5400, Hämoglobin 30 pCt., Blutdruck 115 mm. Leukocyten 71 pCt., Lymphozyten 24 pCt., eosinophile Zellen 3 pCt., übrige Formen 2 pCt.

25. 11. Ein mehr pulsierendes Geräusch in der rechten Schläfengegend, schwächer in der linken. Rote Blutkörperchen 4000000, weisse Blutkörperchen 6000, Hämoglobin 60 pCt., Blutdruck 115 mm.

1. 12. Das kranielle Geräusch verschwunden. Hämoglobin 60 pCt.

31. E. M. S., 28jähr. Mann. Aufg. 26. 11. 1913, entl. 15. 2. 1914. Ulcus ventriculi. Blutbrechen am Tage vor der Aufnahme. Schwächlich, sehr anämisch, keine Geräusche im Herzen, starkes Bruit im Halse. Schwaches, pulsierendes Geräusch in der linken Schläfengegend, vom Patienten nicht bemerkt, deutlich pulsierende Geräusche über den Halsgefässen. Rote Blutkörperchen 2550000, weisse Blutkörperchen 10500, Hämoglobin 40 pCt., Blutdruck 110 mm. Leukozyten 85 pCt., Lymphozyten 13 pCt., übrige Formen 2 pCt.

11. 12. Weber negativ. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 2250000, weisse Blutkörperchen 13000, Hämoglobin 40—50 pCt., Leukozyten 77 pCt., Lymphozyten 22 pCt., übrige Formen 1 pCt.

32. G. R., 30jähr. Frau. Aufg. 25. 1., gest. 3. 2. 1914. Ulcus ventriculi. Zwei Tage vor der Aufnahme Blutbrechen. Stark anämisch, überall systolisches Geräusch am Herzen, am Halse starkes kontinuierliches Sausen, höher hinauf pulsierende Geräusche. Ueberall am Schädel starke pulsierende Geräusche, subjektiv nicht von der Patientin gehört. Rote Blutkörperchen 1320000, weisse Blutkörperchen 18400, Hämoglobin 20—30 pCt., Blutdruck 120 mm. Leukozyten 85 pCt., Lymphozyten 14 pCt., übrige Formen 1 pCt.

Sektion: Gefässe normal.

33. J. F., 51jähr. Seemann. Aufg. 8. 10., gest. 12. 10. 1911. Anaemia perniciosa. Ausgesprochene Blässe, benommen, periphere Gefässe rigide. Systolisches Geräusch am Herzen relativ schwach, schwache Geräusche am Halse, starke überall am Schädel. Ob subjektive Beschwerden vorhanden sind, lässt sich nicht mit Sicherheit bestimmen. Hämoglobin 30 pCt. Zählung der Blutkörperchen nicht notiert.

Sektion: Herzklappen normal, Aorta etwas atheromatös.

34. K. J. P., 48jähr. Arbeiter. Aufg. 10. 10., gest. 22. 10. 1911. Anaemia perniciosa. Bei der Aufnahme mager mit ikterischer Färbung, am Herzen überall, am stärksten an der Aorta, ein systolisches Geräusch, Pulsationen im Jugulum mit



schwachen Geräuschen. Starke kranielle Geräusche, subjektiv nicht vernommen. Rote Blutkörperchen 1400000, weisse Blutkörperchen 5400, Hämoglobin 10 pCt.

Sektion: Herzklappen normal, keine Notiz über den Zustand der Gefässe.

35. A. H., 58jähr. Frau. Aufg. 19. 1., entl. 21. 9. 1912. Anaemia perniciosa. Bei der Aufnahme blass, etwas ikterisch, kachektisch. Gefässe rigide, kurzes rauhes systolisches Geräusch über der Herzbasis, deutliches Venenbrausen am Halse. Rote Blutkörperchen 2400000, weisse Blutkörperchen 3600, Hämoglobin 50—60 pCt.

25. 5. Starke kranielle Geräusche überall am Schädel, laute auch am Herzen und über den Halsgefässen. Subjektives Gefühl von Pulsation und Schnurren im Kopf, aber kein Ohrensausen. Rote Blutkörperchen 1300000, weisse Blutkörperchen 3000, Hämoglobin 35 pCt.

15. 8. Sehr starke kranielle Geräusche. Rote Blutkörperchen 660000, weisse Blutkörperchen 3300, Hämoglobin 20 pCt.

20. 9. Schädelgeräusche schwächer, subjektive Geräusche verschwunden. Rote Blutkörperchen 1260000, weisse Blutkörperchen 2400, Hämoglobin 45 pCt.

36. J. E. Oc., 40jährig. Tischler. Aufg. 28. 5., gest. 1. 7. 1912. Anaemia perniciosa. Anämisch, wachsgelb, nicht besonders mager. Starkes, langes Herzgeräusch an der Spitze, schwächer über der Pulmonalis, starkes Venenbrausen am Halse. Starke Schädelgeräusche, überall zu hören, subjektiv kontinuierliches Sausen im Kopf. Das Schädelgeräusch rhythmisch, synchron mit dem Pulse. Rote Blutkörperchen 2124000, weisse Blutkörperchen 3200, Hämoglobin 50 pCt.

27. 6. Sehr starke Schädelgeräusche. Rote Blutkörperchen 1540000, weisse Blutkörperchen 5800, Hämoglobin 30 pCt.

Sektion: Vit. org. cordis. Hirngefässe normal.

37. C. M., 63jähr. Mann. Aufg. 1. 6., entl. 27. 8. 1912. Anaemia perniciosa. Ikterisch, blass. Am Herzen dumpfe Töne, aber keine Geräusche, deutliches Venenbrausen am Halse. Rote Blutkörperchen nicht gerechnet infolge Apparatfehlers, weisse Blutkörperchen 4100, Hämoglobin 40—50 pCt.

27. 6. Schwaches Schädelgeräusch oberhalb des linken Ohres, sonst undeutlich, synchron mit dem Pulse. Keine Herzgeräusche; kurzes rauhes Geräusch über der Karotis und den Halsgefässen. Rote Blutkörperchen 970000, weisse Blutkörperchen 7400, Hämoglobin 40 pCt.

Beim Verlassen des Krankenhauses überall hörbares kranielles Geräusch, am deutlichsten in den Schläfengegenden. Rote Blutkörperchen 736000, weisse Blutkörperchen 3360, Hämoglobin 35 pCt.

38. J. S., 56jähr. Mann. Aufg. 31. 8., entl. 9. 10. 1912. Anaemia perniciosa. Anämisch, ikterisch und mager. Dumpfe Herztöne, etwas unrein, Venenbrausen am Halse. Rote Blutkörperchen 1660000, weisse Blutkörperchen 7600, Hämoglobin 50 bis 60 pCt.

1. 10. Ueberall starke Schädelgeräusche, mit dem Pulse synchron, starkes kontinuierliches Sausen am Halse, über der Karotis ein nicht besonders starkes systolisches Geräusch, am Herzen nur schwache Geräusche. Subjektiv bemerkt Patient nichts. Rote Blutkörperchen 1610000, weisse Blutkörperchen ?, Hämoglobin 40 pCt. Beim Verlassen des Krankenhauses Status unverändert.

39. C. J., 70jähr. Frau. Aufg. 3. 5., gest. 10. 7. 1913. Anaemia perniciosa. Wachsgelb im Gesicht, am Herzen laute systolische Geräusche, an der Spitze ein schwaches diastolisches Geräusch, starke Geräusche am Halse und überall am Schädel, pulsierend. Kopfschmerzen und Schwindel, aber kein Ohrensausen. Rote Blutkörperchen 750000, weisse Blutkörperchen 1000, Hämoglobin 10—20 pCt.

Sektion: Normale Herzklappen, Gefässe normal.

40. A. A., 26jähr. Frau. Aufg. 2. 6., entl. 19. 9. 1913. Anaemia perniciosa. Ikterisch blass. Ueberall am Herzen ein systolisches Geräusch, über den Halsgefässen

pulsierende systolisch-diastolische Geräusche. Starkes Schädelgeräusch, überall synchron mit dem Pulse zu hören, am stärksten in den Schläfengegenden, subjektiv nicht von der Patientin bemerkt. Rote Blutkörperchen 1000000, weisse Blutkörperchen 6300, Hämoglobin 40 pCt. Leukozyten 50 pCt., Lymphozyten 45 pCt., übrige Formen 5 pCt.

16. 7. Schädelgeräusch nur andeutungsweise in den Schläfengegenden zu hören, sonst verschwunden. Rote Blutkörperchen 1400000, weisse Blutkörperchen 2900, Hämoglobin 40—50 pCt., Blutdruck 130 mm. Leukozyten 72 pCt., Lymphozyten 25 pCt., übrige Formen 3 pCt.

11. 8. Das Schädelgeräusch verschwunden. Halsgefässgeräusche schwächer. Rote Blutkörperchen 3310000, weisse Blutkörperchen 4000, Hämoglobin 60 pCt. Leukozyten 73 pCt., Lymphozyten 25 pCt., übrige Formen 2 pCt.

41. M. E., 71jähr. Frau. Aufg. 21.6., gest. 30.7.1913. Anaemia perniciosa. Auffallend blass, etwas ikterisch, Gefässe rigide. Ueberall am Herzen ein systolisches Geräusch, starke solche am Halse. Ueberall am Schädel, am deutlichsten in den Schläfengegenden, ein ziemlich starkes Geräusch; von der Patientin nicht bemerkt. Rote Blutkörperchen 12000000, weisse Blutkörperchen 3000, Hämoglobin 30—40 pCt., Blutdruck 115—120 mm. Leukozyten 39 pCt., Lymphozyten 59 pCt., übrige Formen 2 pCt.

Sektion: Vit. org. cordis. Aorta von gewöhnlicher Dicke mit starker Sklerose des Bauchteiles.

42. G. M., 48jähr. Mann. 1913. Anaemia perniciosa. Sehr anämisch, gelbliche Farbe des Gesichts. Reine Herztöne; schwaches Pulsieren über den Halsgefässen. Rote Blutkörperchen 1900000, Hämoglobin 55 pCt.

20. 9. Schwaches aber deutliches Schädelgeräusch in den Schläfengegenden, subjektiv nicht bemerkt. Rote Blutkörperchen 1500000, Hämoglobin 40 pCt. Blutdruck 95 mm.

Sektion: Herz und Gefässe normal.

43. K. M., 75jähr. Frau. Aufg. 5. 1. 1914. Anaemia perniciosa. Blass und mager, Gefässe etwas rigide. Systolisches Herzgeräusch, am stärksten an der Spitze, rauhes systolisches am Halse. Ueberall am Schädel, am deutlichsten in den Schläfengegenden, ein pulsierendes Geräusch. Weder Pulsationen noch Sausen im Kopf. Rote Blutkörperchen 1950000, weisse Blutkörperchen 5400, Hämoglobin 40 pCt., Blutdruck 125 mm. Leukozyten 35 pCt., Lymphozyten 64 pCt., übrige Formen 1 pCt.

44. G. C., 44jähr. Redakteur. Aufg. 6. 1. 1914. Anaemia perniciosa. Sehr blass, schwaches systolisches Herzgeräusch, starke pulsierende Geräusche über den Halsgefässen. In den Schläfengegenden, sonst nirgends am Schädel, ein schwaches pulsierendes Geräusch, das Patient manchmal hört, das zu anderen Zeiten aber nicht hervortritt. Rote Blutkörperchen 780000, weisse Blutkörperchen 7000, Hämoglobin 30 pCt., Blutdruck 110 mm. Leukozyten 65 pCt., Lymphozyten 34 pCt., übrige Formen 1 pCt.

45. A. S., 28jähr. Frau. Aufg. 20.1., gest. 4.2.1914. Anaemia perniciosa. Aeusserst blass, fast wachsgelb. Oedeme. Starkes systolisches Herzgeräusch, über den Halsgefässen teils Venenbrausen, teils pulsierende Geräusche. Ueberall am Schädel ein scharfes pulsierendes Geräusch, das Patientin manchmal hört, manchmal nicht. Rote Blutkörperchen 800000, weisse Blutkörperchen 3200, Hämoglobin 30 pCt., Blutdruck 95 mm. Leukozyten 52 pCt., Lymphozyten 46 pCt., übrige Formen 2 pCt.

Sektion: Gefässe normal.

46. H. L., 63jähr. Frau. Aufg. 22.1., gest. 26.1.1914. Anaemia perniciosa. Aeusserst blass, mässig starke systolische Geräusche am Herzen, starkes, etwas



pulsierendes Venenbrausen. Ueberall am Schädel starke pulsierende Geräusche, von der Patientin nicht bemerkt. Rote Blutkörperchen 720000, weisse Blutkörperchen 2400, Hämoglobin 20—30 pCt. Leukozyten 71 pCt., Lymphozyten 28 pCt., übrige Formen 1 pCt.

Sektion: Ziemlich starke Arteriosklerose der Aorta.

47. L., 60jähr. Frau. Anaemia perniciosa. Aeusserst blass, deutliches Herzgeräusch und Venenbrausen. Ueberall am Schädel ein sehr starkes pulsierendes Geräusch, von der Patientin nicht bemerkt, die aber über eine gewisse Taubheit klagt. Rote Blutkörperchen 1750000, weisse Blutkörperchen 6200, Hämoglobin 30 pCt.

48. H. H., 25jähr. Mann. Aufg. 10. 5., entl. 7. 7. 1913. Morbus Banti. Bei der Aufnahme blass, ikterisch. Systolisch-diastolisches Geräusch am Herzen, deutliches Venenbrausen am Halse. Ein mässig starkes pulsierendes, mit dem Pulse synchrones Schädelgeräusch überall, vom Patienten nicht bemerkt. Rote Blutkörperchen 2000000, weisse Blutkörperchen 4500, Hämoglobin 60—70 pCt., Blutdruck 195 mm. Leukozyten 66 pCt., Lymphozyten 31 pCt., übrige Formen 3 pCt.

6. 7. Das kraniellle Geräusch verschwunden, am Herzen die Geräusche vielleicht etwas schwächer. Rote Blutkörperchen 2700000, weisse Blutkörperchen 3000, Hämoglobin 70—80 pCt.

49. J. E. K., 45jähr. Mann. Aufg. 5. 1., gest. 25. 1. 1914. Morbus Banti. Blass und ziemlich mager. An der Herzbasis ein systolisches Geräusch, deutlich schwächer als das kranielle; pulsierende Geräusche über den Halsgefässen, aber kein Venenbrausen. In der Stirn- und den Schläfengegenden, links stärker, ein deutliches pulsierendes Geräusch, subjektiv Pulsationen im linken Ohr. Rote Blutkörperchen 3090000, weisse Blutkörperchen 8500, Hämoglobin 20—30 pCt. Leukozyten 78 pCt., Lymphozyten 19 pCt., übrige Formen 3 pCt.

Sektion: Arterien zeigen keine Veränderungen. Ausserdem Thrombose der Venae mesenteric. et lienis et portae.

50. S. N., 59jähr. Frau. Aufg. 28. 7. 1911, gest. 25. 1. 1912. Cancer ventriculi. Bei der Aufnahme blass und mager, kachektisch. Ein systolisches rauhes Geräusch am Herzen. Beständig Blut im Stuhl.

26. 10. Deutliches Schädelgeräusch.

Sektion: Herz und Gefässe normal.

51. A. S., 58jähr. Witwe. Aufg. 8. 5., gest. 5. 6. 1912. Cancer ventriculi. Aeusserst blass, kachektisch mit anämischer Dyspnoe. Ueberall am Herzen ein systolisches Geräusch, starkes Sausen über den Halsgefässen. Ob Schädelgeräusche bei der Aufnahme vorhanden waren, ist nicht bemerkt. Rote Blutkörperchen 2340000, weisse Blutkörperchen 5100, Hämoglobin 20—30 pCt.

18. 5. Starke Schädelgeräusche überall, synchron mit dem Pulse. Keine subjektiven Beschwerden.

Sektion: Herz und Gefässe normal.

52. J. A. S., 75jähriger Gutsbesitzer. Aufg. 7. 6., gest. 3. 9. 1912. Cancer ventriculi. Blassgelbliche Hautfarbe, nicht mager. Gefässe rigide, am Herzen dumpfe Töne ohne Geräusche. Rote Blutkörperchen 3720000, weisse Blutkörperchen 13200, Hämoglobin 50 pCt., Blutdruck 190 mm.

29. 7. Weber negativ.

17. 7. Starkes kranielles Geräusch überall, starkes Venenbrausen am Halse, Herz unverändert. Notizen über weitere Blutuntersuchungen fehlen.

Sektion: Gefässe sklerotisch, linkes Herz etwas hypertrophisch.

53. A. F., 41jähr. Frau. Aufg. 10. 3., gest. 8. 4. 1913. Cancer ventriculi. Nach und nach Oedeme. Bei der Aufnahme gut genährt, aber blass mit angestrengter

Respiration. Systolisch-diastolisches Geräusch an der Herzspitze, systolische über der Basis; deutliches Venenbrausen am Halse. Deutliches Schädelgeräusch überall, sehr stark, synchron mit dem Pulse, ohne subjektive Beschwerden. Rote Blutkörperchen 1000000, weisse Blutkörperchen 2500, Hämoglobin 30 pCt., Dlutdruck 90 mm.

25. 3. Schädelgeräusche unverändert, aber Pulsationen im Kopf. Rote Blutkörperchen 750000, weisse Blutkörperchen 6000, Hämoglobin 20 pCt.

Sektion: Herz dilatiert, sonst ohne Veränderungen. Aorta zeigt Atheromatose.

54. S. A., 59jähr. Frau. Aufg. 14, 4., gest. 24. 5. 1913. Cancer ventriculi. Anämisch und äusserst mager. Schwaches systolisches Geräusch an der Herzspitze, über den Halsgefässen Pulsationen und systolische Geräusche. Deutliches Schädelgeräusch ohne subjektive Beschwerden. Rote Blutkörperchen 2100000, weisse Blutkörperchen 7200, Hämoglobin 30 pCt.

Sektion: Recht bedeutende Arteriosklerose.

55. S. P., 57jähr. Frau. Aufg. 24. 8. 1913. Tumor abdominis. Blass und mager bei der Aufnahme, am Herzen ein mässig starkes Geräusch, starkes Venenbrausen am Halse. Ueberall am Schädel ein deutliches Geräusch, synchron mit dem Pulse, am schwächsten in der Gegend der Sutura parietalis. Rote Blutkörperchen 3200000, weisse Blutkörperchen 4000, Hämoglobin 50 pCt.

19. 9. Herz- und Halsgeräusche unverändert. Das Schädelgeräusch deutlich nur in den Schläfengegenden, besonders der rechten, schwächer, je mehr man sich von diesen entfernt, so dass es nicht am Scheitel und in der Stirnmitte zu hören ist. Rote Blutkörperchen 3250000, weisse Blutkörperchen 10400, Hämoglobin 40—45 pC..

9. 10. Das kranielle Geräusch bedeutend stärker, überall zu hören, am stärksten in den Schläfengegenden. Starkes, kontinuierliches Sausen über der Vena jugularis, schwache systolische Geräusche am Herzen. Das Schädelgeräusch scharf rhythmisch, synchron mit dem Pulse, Gefühl von Pulsationen im Kopf. Rote Blutkörperchen 2450000, weisse Blutkörperchen 14000, Hämoglobin 40 pCt., Blutdruck 120 mm, Leukozyten 82 pCt., Lymphozyten 16 pCt., übrige Formen 2 pCt.

30. 10. Das Schädelgeräusch unverändert, Pulsationen im Kopf verschwunden.

21. 12. Das kranielle Geräusch, das einige Tage sowohl in betreff der Ausdehnung als der Stärke schwächer gewesen ist, bedeutend stärker, überall zu hören. Starkes pulsierendes Ohrensausen. Rote Blutkörperchen 2000000, weisse Blutkörperchen 8000, Hämoglobin 20—30 pCt., Blutdruck 90 mm. Zustand und Blutbild immer schlechter, Schädelgeräusche unverändert, Pat. lebt noch.

56. A. B. B., 59jähr. Frau. Aufg. 2. 10. 1913. Cancer ventriculi. Bedeutend anämisch bei der Aufnahme, starkes, zischendes Herzgeräusch, mässig starke Halsgeräusche. Am Schädel ein schwaches, pulsierendes Geräusch oberhalb und vor dem rechten Ohr. Manchmal leichtes Ohrensausen, zeitweilig frei davon. Rote Blutkörperchen 1650000, weisse Blutkörperchen 12000, Hämoglobin 40 pCt., Blutdruck 130—140 mm. Leukozyten 71 pCt., Lymphozyten 28 pCt., übrige Formen 1 pCt.

20. 10. Schädelgeräusch auch in der linken Schläfengegend zu hören.

28. 10. Dasselbe deutlich auch hinter und oberhalb des linken Ohres, aber schwächer als rechts. Blutbild ziemlich unverändert.



4. 11. Pat. sehr blass, Zustand eher schlechter, kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 3000000, weisse Blutkörperchen 12000, Hämoglobin 40—50 pCt., Blutdruck 140 mm.

11. 11. Schwaches Schädelgeräusch über den Ohren und in den Schläfengegenden. Rote Blutkörperchen 2000000, weisse Blutkörperchen 9400, Hämoglobin 30—40 pCt.

12. 12. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 2910000, weisse Blutkörperchen 10000, Hämoglobin 50 pCt.

57. S. J. A., 62jähr. Mann. Aufg. 6. 12. 1913, gest. 15. 1. 1914. Sarcoma ventriculi. Sehr anämisch bei der Aufnahme, Gefässe rigide. Kein Herzgeräusch, starkes Venenbrausen am Halse. Ueberall am Schädel, am stärksten in den Schläfengegenden, ein pulsierendes Geräusch, subjektiv nicht bemerkt. Rote Blutkörperchen 2300000, weisse Blutkörperchen 16400, Hämoglobin 30 pCt., Blutdruck 160 mm, Leukozyten 80 pCt., Lymphozyten 19 pCt., übrige Formen 1 pCt.

Sektion: Gefässe etwas sklerotisch.

58. O. M., 26jähr. Näherin. Aufg. 21. 1., entl. 19. 3. 1913. Anaemia acuta. Nach heftigen Unterleibsblutungen äusserst anämisch, systolisches Herzgeräusch überall. Kontinuierliches Sausen überall am Schädel mit Andeutung von Rhythmus, dem Pulse entsprechend. Rote Blutkörperchen 1910000, weisse Blutkörperchen 5600, Hämoglobin 35 pCt., Blutdruck 95 mm.

17. 2. Schwaches, aber deutliches, pulsierendes Schädelgeräusch ausschliesslich in den Schädelgegenden. Am Herzen überall ein starkes systolisches Geräusch mit präsystolischem Vorschlag an der Spitze. Halsvenenbrausen. Rote Blutkörperchen 2220000, weisse Blutkörperchen 6700, Hämoglobin 50 pCt.

10. 3. Das kranielle Geräusch verschwunden. Rote Blutkörperchen 4000000, weisse Blutkörperchen 7400, Hämoglobin 60—70 pCt., Blutdruck 115 mm.

59. A. O. A., 59jähr. Mann. Aufg. 3. 10., entl. 21. 11. 1913. Anaemia acuta. Wegen Leberzirrhose aufgenommen. Blass und ikterisch, Gefässe etwas rigide. Ueberall am Herzen, am stärksten über der Aorta, ein systolisches Geräusch. Kein Venenbrausen am Halse, aber ein kurzes pulsierendes Geräusch über den Karotiden. Rote Blutkörperchen 1770000, weisse Blutkörpershen 20000, Hämoglobin 60 pCt., Blutdruck 150 mm, Leukozyten 88 pCt., Lymphozyten 11 pCt., übrige Formen 1 pCt.

16. 11. Reichliches Blutbrechen, hochgradig anämisch und benommen.

19. 11. Kurzes pulsierendes Geräusch in der Gegend oberhalb der Ohren und in den Schläfen; Herz- und Halsgeräusche unverändert. Ob subjektive Beschwerden vorhanden, lässt sich nicht entscheiden. Rote Blutkörperchen 1450000, weisse Blutkörperchen 10000, Hämoglobin 40 pCt., Blutdruck 135 mm.

60. J. O. L., 53jähr. Mann. Aufg. 16. 4., gest. 24. 5. 1913. Morbus Addisonii. Bei der Aufnahme blass und etwas ikterisch. Geringe Rigidität der Radialisgefässe. Dumpfe Herztöne ohne Geräusche, starkes Venenbrausen am Halse.

24. 4. Schwaches Schädelgeräusch überall, synchron mit dem Pulse, sehr starkes Venenbrausen am Halse, deutliches systolisches Geräusch am Herzen. Rote Blutkörperchen 1900000, weisse Blutkörperchen 5600, Hämoglobin 40 pCt., Blutdruck 105 mm. Zunehmende Benommenheit, Zustand immer schlechter.

21. 5. Schädelgeräusch stärker. Rote Blutkörperchen 900000, weisse Blutkörperchen 4000, Hämoglobin 30 pCt., Blutdruck 95 mm.

Sektion: Aorta mässig sklerosiert.

Irgend welche Zweifel über das Vorhandensein eines Geräusches am Schädel in den soeben erwähnten Fällen waren nicht vorhanden, und dasselbe ist in allen bei Personen, bei denen unter normalen Verhält-



nissen ein solches nicht zu hören ist, aufgetreten. Keiner der Patienten war unter 20 Jahre alt; im übrigen haben wir dasselbe in allen möglichen Altersklassen konstatieren können, sowohl bei 20jährigen als bei mehr als 70 Jahre alten Personen. In einer nicht geringen Anzahl fehlte dasselbe bei der Aufnahme ins Krankenhaus oder bei der ersten Untersuchung und trat erst später mit zunehmender Verschlechterung auf.

Die Schädelgeräusche in diesen Fällen sind nicht verschieden von denjenigen, die wir Gelegenheit hatten, bei intrakraniellen Prozessen zu hören. Ihre Stärke variierte natürlich recht bedeutend; in der grossen Mehrzahl der Fälle waren sie ziemlich stark und irgend welche Schwierigkeit, sie zu erfassen, war nicht vorhanden; in der Minderzahl musste genauer auskultiert werden, um sie zu entdecken, gewöhnlich ist dieses jedoch nur der Fall gewesen, wenn mit fortschreitender Verbesserung ihre Stärke abnahm. Gewöhnlich hört man sie als ein weiches, deutlich pulsierendes Sausen, und beim Vergleich mit dem Radialispulse kann man konstatieren, dass sie zeitlich mit demselben zusammenfallen. Nur in Ausnahmefällen (Fall 15, 30, 36, 58) hörte man sie als ein mehr kontinuierliches Sausen mit einer kleinen rhythmischen Verstärkung, aber wenigstens in zwei dieser Fälle verschwand mit fortschreitender Besserung das kontinuierliche Sausen und machte einem mehr ausgesprochenen Rhythmus Platz. Die Lage der Patienten beeinflusst nicht die Schädelgeräusche. Ob Patient liegt oder sitzt, sind dieselben unverändert, und speziell Drehungen des Kopfes, bei denen meistens die Halsgeräusche stärker werden, sind ohne Bedeutung für erstere.

Die Schädelgeräusche treten meistens ziemlich plötzlich auf; in einer grossen Anzahl der Fälle, in denen wir auf Grund des anämischen Aussehens der Patienten erwarteten, ein Geräuch zu finden, haben wir täglich die Patienten in dieser Hinsicht untersucht, und eines schönen Tages konnte man das Geräusch, das am Tage vorher nicht zu hören war, konstatieren. Und solchenfalls war dasselbe keineswegs immer nur schwach angedeutet und nahm an Stärke oder Ausdehnung zu, sondern es konnte gleich ziemlich stark sein (Fall 14, 15, 25, 35, 38, 50, 52).

Und ebenso plötzlich, wie es gekommen war, konnte es auch verschwinden; ein deutliches Schädelgeräusch konnte manchmal an einem folgenden Tage nicht entdeckt werden, und dieses gilt sowohl für relativ starke als für schwache Geräusche. Allerdings geht in einer Anzahl von Fällen eine deutliche Abschwächung diesem Verschwinden voraus, in anderen aber fehlte ein solches, und gleichwohl war es plötzlich verschwunden. Die Geräusche können weiter längere oder kürzere Zeit bestehen bleiben; in Fall 25 und 26 verschwanden dieselben schon nach 9 Tagen, in anderen, besonders bei den perniziösen Anämien, konnte man sie monatelang hören.

In betreff der Ausdehnung der Geräusche am Schädel fehlen bestimmte Angaben nur in 4 Fällen (Fall 17, 34, 50, 54).



Sind dieselben einigermassen stark, hört man sie meistens über den ganzen Schädel, wo man auch mit dem Stethoskope untersucht; sogar bei der Auskultation der Weichteile des Gesichts treten sie deutlich hervor. Aber auch relativ schwache Schädelgeräusche können überall vernommen werden (Fall 12, 48, 60), wenn auch mehr ausnahmsweise. Oft genug ist ihre Intensität verschieden an verschiedenen Stellen des Schädels, und in einer nicht geringen Anzahl hört man sie nur an begrenzten Stellen, besonders in der Schläfengegend und über den Ohren. Die Variationen in dieser Hinsicht sind recht bedeutende. So z. B. findet man in einer grossen Reihe von Fällen, dass die Geräusche allerdings überall zu hören aber am stärksten in den Schläfengegenden waren (Fall 9, 11, 12, 23, 29, 30, 37, 40, 41, 43, 48, 55, 57), in anderen hörte man sie ausschliesslich hier (Fall 8, 10, 21, 24, 26, 30, 31, 40, 42, 44, 58) oder hier und in der Stirne (Fall 49), nur über den Ohren (Fall 14, 15, 16, 27, 28, 37) oder in den Ohr- und Schläfengegenden (Fall 56, 59). Meistens sind die Geräusche, wenn sie nur an begrenzten Stellen zu hören sind, relativ schwach, aber auch recht starke können in vereinzelten Fällen solchermassen auftreten (z. B. nur in der Ohrengegend in Fall 15, nur hier und, obgleich schwächer, auch in den Schläfengegenden in Fall 16).

Die Stärke der Geräusche kann auch verschieden sein an beiden Seiten des Kopfes (Fall 29 und 56, in denen das Geräusch bestimmt in der rechten Schläfengegend am stärksten war), und in anderen Fällen treten sie sogar ausschliesslich an der einen oder anderen Seite auf, entweder während der ganzen Beobachtungszeit oder nur zeitweilig. Als Beispiel möge erwähnt werden Fall 16 mit Geräusch nur in der linken Ohr- und Schläfengegend und Fall 26 und 31 nur in der linken Schläfe, Fall 15, 28 und 56, in denen es nur in der Ohrgegend rechts zu hören war, und Fall 14, 27 und 37 mit Geräusch in der linken Ohrgegend. Mehr als einmal haben wir konstatieren können, wie bei einer Verschlechterung oder Besserung des Zustandes das Gebiet am Schädel, über dem das Geräusch zu hören war, entweder erweitert oder mehr beschränkt wurde, z. B. in Fall 21 (nur Schläfengegenden — später überall), Fall 28 (nur rechte Ohrgegend — später beide), Fall 37 (nur am linken Ohr — später überall), Fall 56 (ausschliesslich rechte Ohrgegend — später auch linke und beide Schläfengegenden), Fall 14 (überall — später nur in der linken Ohrgegend), Fall 24, 30, 40, 55, 58 (überall — später nur in den Schläfengegenden), Fall 26 (in beiden Schläfen — später nur links).

Die Kenntnis dieser Variationen ist recht wichtig, da man in Folge derselben ohne eine gründliche Untersuchung aller Teile des Schädels leicht genug, wie ich schon früher betont habe, ein vorhandenes Geräusch übersehen kann.

Sehr merkwürdig ist, dass die Patienten oft nichts von diesen Geräuschen bemerken. Notizen in dieser Hinsicht finden sich in 37 Fällen;



in einem Teil der übrigen sind die Patienten so benommen gewesen, dass wir keine Angaben haben erhalten können. Von den erwähnten 37 Fällen gaben 28 bestimmt an, dass sie keine Geräusch im Kopfe verspürten, obgleich in der Mehrzahl dieselben bei der Auskultation so stark waren, dass es Wunder nehmen muss, dass sie nicht gehört wurden; dass nicht immer Stumpfheit der Patienten die Ursache ist, zeigen ein paar Fälle, in welchen wenigstens zeitweilig subjektive Beschwerden vorhanden waren, während sie zu anderen Zeiten völlig fehlten. So z. B. gaben Fall 29, 45, 55, 56 bestimmt an, dass die Variationen recht bedeutende waren, bald hatten sie Ohrensausen oder Pulsationen im Kopf, bald pausierten dieselben, obgleich wir keinen Unterschied im Verhalten des Geräusches konstatieren konnten. Die subjektiven Sensationen, wo vorhanden, bestanden meistens in Ohrensausen (Fall 8, 29, 36, 45, 55, 56) oder Pulsationen ohne Ohrensausen (Fall 23, 27, 29, 35, 49, 53), vereinzelt wurde ein Gefühl von Schnurren angegeben (Fall 35); in keinem der Fälle waren sie von solcher Intensität, dass sie wirkliche Unannehmlichkeiten bereiteten, spontan hörten wir nie die Patienten über dieselben klagen, sondern erst durch direktes Befragen erhielten wir die hierhergehörigen Angaben.

Welche Ursache liegt diesen Geräuschen zu Grunde? Untersucht man die Fälle, um diese Frage zu beantworten, kann man gleich jedwede intrakranielle Affektion ausschliessen, da Symptome einer solchen, wenn man die subjektiven Sensationen ausnimmt, so gut wie vollständig fehlten. Arteriosklerotische Veränderungen der Gefässwände, die ja nach Josefson u. a. solche veranlassen können, fehlten gleichfalls in den meisten Fällen und sind auch kaum in der grossen Mehrzahl zu erwarten, da die Patienten hauptsächlich den jüngeren und mittleren Altersklassen angehörten. Andererseits ist eine hochgradige Anämie ihnen allen gemeinsam, wie verschiedene Ursachen auch derselben zugrunde liegen, und die nähere Untersuchung zeigt unzweifelhaft, dass man in dieser die Ursache zu suchen hat.

Schon die Beobachtung, die wir oft genug machen konnten, dass während bestehender Blutung und bei zunehmender Anämie die Geräusche plötzlich entstehen, um nach Stehen der Blutung und mit zunehmender Besserung des Zustandes wieder zu verschwinden, spricht für diese Auffassung, die ausgeführten Blutuntersuchungen bekräftigen dieselbe.

In einer nicht geringen Anzahl von Fällen haben wir die soeben erwähnte Beobachtung machen können. In mehreren entstanden die Geräusche während der Beobachtungszeit bei zunehmender Anämie und nahmen wieder ab (Fall 14, 35) oder verschwanden nach dem Stehen der Blutung (Fall 8, 13, 15, 16, 25, 26) oder auch endlich blieben sie bis zum tödlichen Ausgang bestehen (Fall 12, 21, 42, 50, 52, 59, 60); in anderen Fällen, in denen das Geräusch schon bei der Aufnahme ins Krankenhaus vorhanden war, verschwand es (Fall 7, 9, 11, 19, 23, 24,



27, 28, 30, 31, 40, 48, 56, 58), wurde schwächer (Fall 18, 20) oder stärker (Fall 28), je nachdem der Zustand des Patienten besser oder schlechter wurde. Und in mehr als einem dieser Fälle konnten wir wiederholte Variationen in dessen Auftreten konstatieren, bald war es vorhanden, bald verschwand es, und die Blutuntersuchungen zeigten, dass diesen Variationen Veränderungen im Blutbilde entsprachen. Als Beispiele mögen folgende Fälle angeführt werden: Fall 26 (schwaches Geräusch, rote Blutkörperchen 2290000, Hämoglobin 30 — 40 pCt. — kein Geräusch, rote Blutkörperchen 3140000, Hämoglobin 40—50 pCt. — schwaches Geräusch, rote Blutkörperchen 2660000, Hämoglobin 50 pCt. — kein Geräusch, rote Blutkörperchen 3360000, Hämoglobin 70 pCt.), Fall 28 (schwaches Geräusch, rote Blutkörperchen 2660000, Hämoglobin 40—50 pCt. — mehr verbreitetes Geräusch, rote Blutkörperchen 2460000, Hämoglobin 40 pCt. — kein Geräuseh, rote Blutkörperchen 2590000, Hämoglobin 50—60 pCt.), Fall 35 (kein Geräusch, rote Blutkörperchen 2400000, Hämoglobin 50 — 60 pCt. — starkes Geräusch, rote Blutkörperchen 1300000, Hämoglobin 35 pCt. — sehr starkes Geräusch, rote Blutkörperchen 660000, Hämoglobin 20 pCt. — schwache Geräusche, rote Blutkörperchen 1260000, Hämoglobin 45 pCt.), Fall 36 (Geräusch in den Ohrengegenden, rote Blutkörperchen 1650000, Hämoglobin 40 pCt. — kein Geräusch, rote Blntkörperchen 3000000, Hämoglobin 40—50 pCt. — schwaches Geräusch, rote Blutkörperchen 2000000, Hämoglobin 30—40 pCt. — kein Geräusch, rote Blutkörperchen 2910000, Hämoglobin 50 pCt.).

Die Blutuntersuchungen im grossen und ganzen zeigen folgendes (da dieselben erst während des letzten Jahres konsequent durchgeführt wurden, fehlen in einigen Fällen diesbezügliche Angaben): In 8 Fällen fanden wir höchstens 1000000 rote Blutkörperchen mit einer Hämoglobinmenge von höchstens 20 pCt. in 2 Fällen (18, 39), 30 pCt. in 4 Fällen (44, 45, 46, 53) und 40 pCt. in 2 Fällen (37, 40); in 11 Fällen erreichte die Zahl der roten Blutkörperchen höchstens 1500000 mit höchster Hämoglobinmenge von 10 pCt. in 1 Falle (34), 20 pCt. in 1 Falle (17), 30 pCt. in 1 Falle (32) und 40 pCt. in 8 Fällen (16, 19, 23, 24, 35, 41, 42, 59); in 13 Fällen fanden wir als Maximum 2000000 rote Blutkörperchen mit 30 pCt. Hämoglobin in 1 Falle (47), 40 pCt. in 11 Fällen (15, 20, 21, 22, 25, 29, 38, 43, 56, 58, 60) und 60 pCt. in 1 Falle (48); in 7 Fällen waren die entsprechenden Zahlen 2500000 rote Blutkörperchen und 30 pCt. Hämoglobin in 3 Fällen (14, 54, 57), 40 pCt. in 3 Fällen (7, 13, 26) und 50 pCt. in 1 Falle (36); bis zu 3000000 rote Blutkörperchen konstatierten wir in 3 Fällen mit 30 bzw. 40 und 50 pCt. Hämoglobin in je 1 Falle (30, 31, 50), und höhere Zahlen endlich zeigten weitere 3 Fälle mit 30 pCt. Hämoglobin in 1 Falle (49) und 50 pCt. in 2 Fällen (27, 53).

Der Uebersichtlichkeit halber gebe ich folgende Tabelle:



Menge d. roten Blutkörperchen	Anzahl der Fälle	Hämoglobin 10 pCt.	20 pCt.	30 pCt.	40 pCt.	50 pCt.	60 pCt.
1 000 000	8	—	2	4	2	—	—
1 500 000	11	1	1	1	8	—	—
2 000 000	13	—	—	1	11	—	1
2 500 000	7	—	—	3	3	1	—
3 000 000	3	—	—	1	1	1	—
grösser	3	—	—	1	—	2	—
	45	1	3	11	25	4	1

Die Blutuntersuchungen zeigen also in allen diesen Fällen bei vorhandenem Schädelgeräusch eine bedeutende Anämie; die Zahl der roten Blutkörperchen war höchstens 2 000 000 in nicht weniger als 32 Fällen und 2 500 000 in 39 Fällen und die Hämoglobinmenge höchstens 40 pCt. in 40 Fällen. Nur in 6 bzw. 5 Fällen wurden diese Grenzwerte überschritten.

In meiner Mitteilung im Zentralblatt für innere Medizin habe ich die Grenzwerte für die roten Blutkörperchen zu 2 000 000 angegeben, die nähere Prüfung ergibt indessen, dass der etwas höhere Wert von 2 500 000 roten Blutkörperchen richtiger sein dürfte.

Die Abnahme der roten Blutkörperchen und der Hämoglobinmenge folgen einander inzwischen keineswegs; die Variationen in dieser Hinsicht sind recht bedeutende. Während in vielen Fällen das Schädelgeräusch verschwindet, wenn die soeben gefundenen Grenzwerte überschritten werden (Fall 19 1 220 000, 40 pCt. — 2 520 000, 55 pCt., Fall 23 1 200 000, 40 pCt. — 2 680 000, 50—60 pCt., Fall 40 1 000 000, 40 pCt. — 3 310 000, 60 pCt., Fall 58 1 910 000, 35 pCt. — 4 000 000, 60—70 pCt., Fall 26 2 290 000, 30—40 pCt. — 3 140 000, 40—50 pCt.), trat in anderen dieses Verschwinden auf, wenn nur der eine oder andere dieser Blutbestandteile eine Aenderung erfuhr.

Die Prüfung der Fälle in dieser Hinsicht scheint mir zu ergeben, dass das Verhalten der Hämoglobinmenge grössere Bedeutung hat als das der roten Blutkörperchen. Schon Fall 25, in dem bei 2 000 000 roten Blutkörperchen und 40 pCt. Hämoglobin ein starkes Geräusch vorhanden war, das verschwand, obgleich die Zahl der roten Blutkörperchen unverändert blieb, als die Hämoglobinmenge 60 pCt. erreichte, deutet dieses an, und noch mehr spricht für diese Auffassung Fall 31, in dem bei 2 550 000 roten Blutkörperchen und 40 pCt. Hämoglobin ein deutliches Geräusch zu hören war, das verschwand, obgleich die Zahl der roten Blutkörperchen geringer wurde, als die Hämoglobinmenge 40—50 pCt. erreichte. Andere Fälle lassen sich kaum anders deuten; in 5 Fällen z. B. fehlten die Geräusche, obgleich die Zahl der roten Blutkörperchen gering, aber die Hämoglobinmenge hoch war (Fall 15 2 020 000, 50 pCt., Fall 35 2 400 000, 50—60 pCt., Fall 38 1 660 000, 50—60 pCt., Fall 42 1 900 000, 55 pCt., Fall 59 1 770 000, 60 pCt.) und in den letzten 3 trat

es erst auf, als die Hämoglobinmenge bis auf 40 pCt. gesunken war, während die roten Blutkörperchen geringere Schwankungen zeigten (Fall 38 1610000, 40 pCt., Fall 42 1500000, 40 pCt., Fall 59 1450000, 40 pCt.); in anderen Fällen wiederum hörte man ein Geräusch, obgleich mehr als 2500000 rote Blutkörperchen vorhanden waren, als die Hämoglobinmenge niedrig war (Fall 18 3160000, 35 pCt., Fall 30 3000000, 30 pCt., Fall 31 2550000, 30 pCt., Fall 49 3090000, 30 pCt.). In Fall 15 verschwand ein starkes Geräusch trotz relativ unbedeutender Vermehrung der roten Blutkörperchen, als die Hämoglobinmenge stieg (1800000, 35 pCt. — 2020000, 50 pCt.). Auch einige Fälle, in denen die Zahl der roten Blutkörperchen nahezu den Grenzwert von 2500000 erreichte, aber die Hämoglobinmenge niedrig war und in denen ein starkes Geräusch vorhanden war, sprechen hierfür (Fall 14 2300000, 25 pCt., Fall 55 2450000, 40 pCt., Fall 57 2300000, 30 pCt.). Und auch das Verhalten des Geräusches in Fall 35 stimmt einigermassen hiermit überein; in diesem Falle, in dem nach und nach ein starkes Geräusch entstand und die Blutuntersuchung 660000 rote Blutkörperchen und 20 pCt. Hämoglobin zeigte, wurde dasselbe schwach und undeutlich, obgleich bei der Untersuchung nur 1260000 rote Blutkörperchen gefunden wurden, als die Hämoglobinmenge 45 pCt. erreichte.

Endlich fehlte in einer Reihe von Fällen das Geräusch völlig, obgleich das Aussehen der Patienten dessen Vorhandensein äusserst wahrscheinlich machte; die Blutuntersuchungen in diesen Fällen scheinen den dominierenden Einfluss des Hämoglobins auch darzulegen. Einige der Fälle mögen hier kurz erwähnt werden:

61. J. P. G., 59jähr. Mann. Aufg. 1. 4., gest. 5. 4. 1913. Anaemia perniciosa. Sehr blass, fast wachsgelb, am Herzen überall systolische Geräusche, am stärksten über der Basis. Venenbrausen am Halse. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 1300000, weisse Blutkörperchen 5000, Hämoglobin 50 pCt.

Sektion: Keine Gefässveränderungen.

62. O. A. O., 68jähr. Mann. Aufg. 3. 9., gest. 27. 10. 1913. Anaemia perniciosa. Anämisch mit gelblicher Gesichtsfarbe, Gefässe rigide. Kein Herzgeräusch, schwaches Bruit über den Halsgefässen. Kein kranielles Geräusch. Rote Blutkörperchen 2568000, weisse Blutkörperchen 4800, Hämoglobin 40 pCt.

3. 10.: Keine Schädelgeräusche. Rote Blutkörperchen 1200000, weisse Blutkörperchen 26000, Hämoglobin 45 pCt.

Sektion: Arteriosklerose.

63. J. F. W., 43jähr. Lehrer. Aufg. 26. 5., entl. 3. 7. 1913. Anaemia perniciosa. Blass, schwaches systolisches, stärkeres diastolisches Geräusch am Herzen, Venenbrausen am Halse. Keine Schädelgeräusche. Rote Blutkörperchen 1300000, weisse Blutkörperchen 3000, Hämoglobin 60 pCt.

3. 7. Keine kraniellen Geräusche. Rote Blutkörperchen 1900000, weisse Blutkörperchen 5000, Hämoglobin 60 pCt.

64. H. A., 46jähr. Frau. Aufg. 25. 6., entl. 23. 8. 1913. Ulcus ventriculi. Wiederholtes Blutbrechen. Bei der Aufnahme bedeutend anämisch, unreine Herztöne, starkes Venenbrausen am Halse. Kein Schädelgeräusch. Rote Blutkörperchen 2000000, weisse Blutkörperchen 6000, Hämoglobin 70 pCt.



In diesen und einer ganzen Reihe ähnlicher Fälle ohne Schädelgeräusche finden wir also eine bedeutende Senkung der Zahl der roten Blutkörperchen, aber relativ hohe Hämoglobinmenge. In Fall 62 finden wir allerdings bei der ersten Untersuchung eine Abweichung in so fern, als trotz niedrigem Hämoglobinwert ein Schädelgeräusch fehlte; die Zahl der roten Blutkörperchen war aber etwas oberhalb des Grenzwertes, und vielleicht kann man hierin die Erklärung der Abwesenheit desselben suchen.

Denn man geht sicherlich zu weit, wenn man ausschliesslich die Senkung des Hämoglobinwertes als Ursache der Schädelgeräusche annehmen wollte. In ein paar Fällen findet man nämlich solche trotz hohen Hämoglobingehalts des Blutes bei relativ niedrigen Blutkörperchenwerten. So z. B. in Fall 16 mit 2300000 roten Blutkörperchen und 60 pCt. Hämoglobin, in dem die allerdings recht schwachen Schädelgeräusche erst verschwanden, als die Werte von 3000000 und 60 pCt. erreicht wurden, in Fall 24 mit 2300000 roten Blutkörperchen und 50 pCt. Hämoglobin, in Fall 48 mit 2000000 roten Blutkörperchen und 60—70 pCt. Hämoglobin, in welch letzterem Falle das Schädelgeräusch erst bei 2700000 roten Blutkörperchen und 70 pCt. Hämoglobin verschwindet, in Fall 36 mit 2120000 roten Blutkörperchen und 50 pCt. Hämoglobin. Andererseits verschwinden die Geräusche in Fall 13 bei einer Vermehrung der roten Blutkörperchen, während die Hämoglobinmenge sich ziemlich niedrig hält (2390000, 35 pCt — 3400000, 40 pCt.). Diese und ähnliche Fälle sprechen für die Annahme, dass auch die roten Blutkörperchen von Bedeutung in betreff des Auftretens eines Schädelgeräusches sind, aber die Fälle sind doch spärlich beim Vergleich mit denjenigen, in denen die grössere Bedeutung der Hämoglobinmenge zuzukommen scheint.

Wie schon betont, können die Schädelgeräusche bedeutende Variationen sowohl in betreff ihrer Stärke als ihrer Verbreitung über den Schädel darbieten. Es dürfte deshalb von einem gewissen Interesse sein, das Verhalten des Blutbildes in dieser Hinsicht zu prüfen.

Gewöhnlich findet man das Geräusch stark und über den ganzen Schädel verbreitet, wenn die gefundenen Grenzwerte nicht erreicht wurden; in mehreren Fällen wurde dasselbe bei Besserung des Zustandes schwächer (Fall 14, 15, 16, 18, 23, 35) oder trat, nachdem es anfangs überall zu hören gewesen war, an mehr begrenzten Stellen auf (Fall 14, 24, 26, 30, 40, 58), in anderen wiederum wurde es mit zunehmender Verschlechterung stärker (Fall 35, 36, 37, 60) oder war über weitere Schädelgebiete zu hören (Fall 21, 37). Ausnahmen kommen allerdings vor, aber sind relativ selten; so konnte man starke Geräusche hören, obgleich nur der eine der jetzt in Frage kommenden Blutbestandteile relativ niedrig war (Fall 30, 36), oder auch waren sie schwach, obgleich nur der eine (Fall 48) oder beide (Fall 60) die Grenzwerte nicht erreichten; in anderen Fällen hörte man sie über begrenzte Schädelpartien (Fall 21, 26, 42, 44) oder nur oberhalb eines Ohres (Fall 15, 16, 37, 56), ob-



gleich beide niedrig waren. Besonders bemerkenswert sind die Fälle 37 und 44, in denen die Abweichungen von der Regel am grössten sind, indem in diesen die Geräusche sowohl schwach als nur an begrenzten Stellen auftraten, obgleich die Blutuntersuchung niedrige Werte ergab (Fall 37 970000, 40 pCt., Fall 44 780000, 30 pCt.). Die Ausnahmen sind aber relativ spärlich, und im grossen und ganzen dürfte man sagen können, dass die Stärke und Verbreitung der Geräusche dem Grade der vorhandenen Anämie entsprechen.

Dass die gefundenen Grenzwerte für die roten Blutkörperchen und das Hämoglobin, unterhalb und oberhalb derer die Geräusche auftreten resp. verschwinden, nicht absolute Gültigkeit haben, dürfte schon aus dem bisher Gesagten hervorgehen. Grössere Abweichungen kommen doch meistens nicht vor; ein paar solche finden sich inzwischen: in Fall 27 und 28 hörten wir schwache Geräusche in der linken resp. rechten Ohrgegend bei einem Blutbild von 3700000 roten Blutkörperchen und 50 pCt. Hämoglobin bzw. 2660000 und 40—50 pCt., in Fall 30 traten pulsierende Geräusche in den Schläfengegenden bei 4000000 roten Blutkörperchen und 60 pCt. Hämoglobin auf, und in Fall 55 endlich konnte man überall am Schädel ein starkes Geräusch konstatieren, obgleich 3200000 rote Blutkörperchen und 50 pCt. Hämoglobin vorhanden waren. In den drei ersten Fällen kann man einen Einfluss der Blutbeschaffenheit in so fern spüren, als die Geräusche nur schwach und an recht begrenzten Teilen des Schädels zu hören waren; im letzten waren sie dagegen vollaus so stark wie in den hochgradig anämischen Fällen. Eine Erklärung dieser abweichenden Verhältnisse kann ich nicht geben, nur so viel möchte ich betonen, dass die Untersuchung mit grösster Wahrscheinlichkeit eine Fortleitung der Geräusche auszuschliessen erlaubte.

Bisher habe ich nur das Verhalten der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins berücksichtigt. Denkbar wäre es doch, dass auch andere Faktoren, als z. B. die Anzahl der weissen Blutkörperchen, die relative Menge der Leuko- bzw. Lymphozyten und der Blutdruck, von Bedeutung für das Auftreten eines Geräusches sein könnten. In einigen Fällen haben wir deshalb diesbezügliche Bestimmungen gemacht, aber die Prüfung der gewonnenen Resultate zeigt, dass dem kaum so der Fall ist.

Die Zahl der weissen Blutkörperchen variierte bedeutend, und irgend welchen Zusammenhang zwischen derselben und der Stärke und Ausdehnung der Schädelgeräusche lässt sich nicht konstatieren; starke Geräusche waren vorhanden sowohl bei einer Anzahl von 1000 (Fall 39) als 18000 (Fall 32), schwache sowohl bei 4200 als 17500 (Fall 35, 21), zu den Schläfen- und Ohrgegenden begrenzte bei Zahlen, variierend zwischen 2900 (Fall 40) und 17500 (Fall 21), und die Variationen in der Stärke der Geräusche traten unabhängig von der Vermehrung oder Abnahme der Zahl der weissen Blutkörperchen auf.



Dasselbe gilt in betreff des Blutdruckes. Die Untersuchungen sind allerdings nicht zahlreich, zeigen aber ein absolut regelloses Verhalten; unabhängig von den Variationen der Geräusche ist derselbe bald höher, bald niedriger, bald ziemlich unverändert. Etwas grösseres Interesse bieten die Fälle mit höheren Blutdruckwerten dar, da diese ja oft der Ausdruck einer vorhandenen arteriosklerotischen Gefässveränderung sind. Nur einige Fälle haben höhere Werte als 120 mm ergeben, aber in diesen haben wir schwache Geräusche bei 130, 140 und 195 mm (Fall 28, 56, 48), starke solche andererseits bei 130, 160 und 180 mm (Fall 29, 43, 50). Besonders möchte ich betonen, dass in Fall 48, in dem der höchste gefundene Blutdruckwert konstatiert wurde, die Geräusche nur schwach zu hören waren.

Auch das relative Verhalten der Leukozyten zu den Lymphozyten scheint ohne Bedeutung zu sein. Nach Holmgren (Ueber den Einfluss der weissen Blutkörperchen auf die Viskosität des Blutes, Deutsche med. Wochenschr., 1913, Nr. 5) sollte mit höherer Prozentzahl neutrophiler Zellen auch grössere Mengen eines viskositätssteigernden Stoffes im Blute auftreten. Der Quotient $\frac{\text{polymorphkernige}}{\text{Lymphozyten}}$ sollte ein Index sein für die Intensität eines biologischen Vorganges, der unter Produktion von hochviskösen Kolloiden verläuft.

Die Untersuchungen, die wir in einigen Fällen in dieser Beziehung gemacht haben, direkte Viskositätsbestimmungen erlaubte die Ueberhäufung mit anderen Arbeiten uns nicht, ergaben sehr variierende Resultate. So sieht man, wie z. B. in Fall 23 und 25 das relative Verhältnis der beiden Blutkörperchenformen unverändert war, obgleich bei einer Untersuchung das Geräusch stark, bei einer folgenden dagegen verschwunden war. In Fall 40 verhielten sie sich wie 50 : 45 bei starkem Geräusch, nach dessen Verschwinden wie 73 : 25, während umgekehrt in Fall 31 ein schwaches Geräusch bei einem Index von 85 : 13 zu hören war, das verschwand, als das relative Verhältnis 77 : 22 wurde. Starke Geräusche konnten wir weiter bei so verschiedenem Index als 85 : 14 (Fall 32), 35 : 64 (Fall 43) und 52 : 46 (Fall 45) konstatieren.

Zusammenfassend dürfte man auf Grund der Prüfung der Fälle behaupten können, dass bei anämischen Zuständen ein Schädelgeräusch gewöhnlich auftritt, wenn die Zahl der roten Blutkörperchen bis unter 2500000 und die Hämoglobinmenge bis unter 40 pCt. gesunken ist, und dass in dieser Beziehung die Grösse letzterer grössere Bedeutung hat als die Aenderung der Blutkörperchenzahl. Dagegen dürfte der Anzahl der weissen Blutkörperchen, deren relatives Verhalten und dem Blutdruck eine solche Bedeutung nicht zukommen.

Wo die kraniellen Geräusche entstehen, ist natürlich schwer zu entscheiden. Am nächsten liegt die Annahme, dass sie von Geräuschen,

die man oft bei anämischen Zuständen über den Halsgefässen hört, fortgeleitet sind. Ich glaube doch, dass man mit ziemlicher Sicherheit diese Möglichkeit ausschliessen kann. Schon früher habe ich hervorgehoben, dass die kraniellen Geräusche nicht wie die Halsgefässgeräusche durch Drehungen des Kopfes beeinflusst werden, und die Stärke derselben in den beiden Regionen entsprechen einander keineswegs. Allerdings kann man oft bei lauten Halsgeräuschen starke kranielle zu hören bekommen, aber in anderen Fällen sind erstere schwach (Fall 11, 13, 21, 33, 34, 38) oder fehlen völlig (Fall 9, 19), während letztere deutlich sind. In einer grossen Zahl von Fällen haben wir ausserdem bei Auskultation längs den Halsgefässen nach dem Schädel hinauf konstatieren können, wie Geräusche, die laut und deutlich in der Gegend oberhalb der Schlüsselbeine waren, nach oben zu immer schwächer wurden und sogar verschwinden konnten, während am Schädel ein deutliches Geräusch vorhanden war. Als eigentümlich müsste man es auch bezeichnen, dass, falls dieselben fortgeleitet wären, man nicht öfter, als es der Fall zu sein scheint, kranielle Geräusche bei weniger hochgradigen Anämien oder bei Herzfehlern, bei welchen Leiden oft genug starke Halsgeräusche vorhanden sind, zu hören bekommt. Im Krankenhause haben wir im Verlauf des letzten Jahres so gut wie alle Fälle in dieser Hinsicht untersucht, und das Resultat ist so gut wie negativ, obgleich die Halsgeräusche mehrmals vollaus so laut gewesen sind als diejenigen, die wir in den früher beschriebenen Fällen gefunden haben. In meinem Vortrag auf dem Nordischen Kongress betonte ich, dass wir bis zu jener Zeit keinen Fall beobachtet hätten, in dem wir auch nur mit Wahrscheinlichkeit eine Fortleitung der Geräusche von den Halsgefässen hätten annehmen können. Seitdem haben wir doch Gelegenheit gehabt, wenigstens zwei Fälle zu beobachten, in denen dieses der Fall sein muss; ich komme gleich auf diese zurück.

Wenn man also auch nicht in einzelnen Fällen die Möglichkeit einer Fortleitung ausschliessen kann, so dürfte dieses doch nur für vereinzelte Fälle gelten; für die grosse Mehrzahl muss man annehmen, dass sie innerhalb des Schädels entstehen. Die Frage, wo hier, bestimmt zu beantworten, ist natürlich unmöglich, doch scheint es mir nicht unwahrscheinlich, dass man den Entstehungsort in den grossen Gefässen bei ihrem Eintritt in den Schädel zu suchen hat. Und der ausgeprägte Rhythmus der Geräusche, der, wie Oppenheim betont, zeitlich völlig dem Radialispulse entspricht und eine Bestimmung der Pulsfrequenz erlaubt, spricht für die Annahme eines Arteriengeräusches, in der Arteria carotis entstanden, das durch Knochenleitung zur Schädeloberfläche fortgeleitet wird. Eine solche Annahme würde am besten die oft gemachte Beobachtung, dass das kranielle Geräusch am stärksten oder ausschliesslich in den Schläfen- oder Ohrgegenden zu hören ist, erklären.

Welche Momente, abgesehen von den Blutveränderungen, bei der Entstehung der kraniellen Geräusche wirksam sind, lässt sich nicht ein-



mal hypothetisch bestimmen; ebensowenig wie in betreff des sogenannten „Nonnengeräusches“, über dessen Ursache man noch nicht im Klaren ist.

Bei der Chlorose ist letzteres, wie bekannt, ein häufiges Phänomen, und die hervortretendste Blutveränderung bei diesem Leiden ist ja die Abnahme des Hämoglobins. Man könnte deshalb erwarten, dass, da unsere Untersuchungen die überwiegende Bedeutung der Hämoglobinabnahme für das Auftreten eines Schädelgeräusches gezeigt haben, man bei Chlorotischen dasselbe öfters finden würde. Aber nur in einem Falle (65) ist es uns gelungen, ein solches zu konstatieren, obgleich wir recht viele Fälle untersucht haben. Die wahrscheinliche Erklärung dürfte die sein, dass die Chlorotischen schon bei relativ geringer Hämoglobinabnahme in Folge ihrer Beschwerden den Arzt aufsuchen, und deshalb so niedrige Werte, wie nach unseren Untersuchungen zu urteilen vonnöten sind, um ein kranielles Geräusch hervortreten zu lassen, nicht zur Beobachtung kommen.

3. Fälle ohne intrakranielle oder hochgradige anämische Symptome.

In dieser Gruppe habe ich einige Fälle recht verschiedener Art zusammengestellt, in denen ein kranielles Geräusch zu hören war.

65. E. V. L., 20jähr. Arbeiterin. Aufg. 30. 10. 1913, entl. 2. 1. 1914. Chlorosis. Sehr blass, am Herzen ziemlich starke systolische Geräusche, am Halse kontinuierliches Sausen. In den Schläfengegenden und über den Ohren ein kurzes systolisches pulsierendes Geräusch, gegen die Sutura parietalis abnehmend, wo es nicht zu hören ist. Kein Ohrensausen noch Pulsation im Kopfe, längs der Karotis am Halse ein ähnliches kurzes systolisches Geräusch. Rote Blutkörperchen 4130000, weisse Blutkörperchen 16200, Hämoglobin 70pCt., Blutdruck 120 mm, Leukozyten 59pCt., Lymphozyten 40pCt., übrige Formen 1 pCt.

4. 12. Trotz deutlicher Besserung des Allgemeinbefindens unveränderte kranielle Geräusche. Rote Blutkörperchen 4000000, weisse Blutkörperchen 9200, Hämoglobin 70—80pCt.

66. E. S., 38jähr. Fräulein. Aufg. 10. 2., entl. 29. 3. 1913. Morbus Basedowii. Basedowsymptome seit 3 Jahren. Bei der Aufnahme mager und schwächlich, Thyreoidea ungefähr apfelsinengross. An der Herzspitze ein undeutliches systolisches Geräusch. Starkes pulsierendes Geräusch über der Struma und überall am Schädel. Rote Blutkörperchen 5400000, weisse Blutkörperchen 5100, Hämoglobin 75pCt.

67. K. A., 66jähr. Frau. Aufg. 10.12., gest. 11.12.1913. Morbus Basedowii. Basedowsymptome seit 1908, Gland. thyreoidea unbedeutend vergrössert, am Herzen an der Spitze ein systolisches Geräusch, kein Venenbrausen am Halse, aber systolisch-diastolische Geräusche über der Karotis. Ueberall am Schädel ein starkes, rauhes Geräusch, überall gleich stark, pulsierend, subjektiv nicht bemerkt. Exitus bald nach der Aufnahme.

Sektion: Gefässe nicht arteriosklerotisch.

68. H. O., 13jähr. Knabe. Aufg. 16. 1., entl. 14. 3. 1914. Vit. org. cordis. Nicht besonders blass. Mitralisinsuffizienz mit starkem Geräusch, rauhe pulsierende Geräusche über den Halsgefässen. Liegt der Kopf gerade aus, kein kranielles Geräusch. Bei Drehung nach links über den rechten Halsgefässen stärkere pulsierende Geräusche, aber keine kranielle. Bei Drehung des Kopfes nach rechts hört man links am Halse ein starkes kontinuierliches Bruit mit einem eigentümlichen pfeifenden



Charakter, und gleichzeitig kann man in der linken Schläfengegend, sonst nirgends am Schädel, ein weiches, kontinuierliches Sausen mit demselben eigentümlichen Pfeifen konstatieren. Dieses tritt jedoch nur bei einer bestimmten Drehung des Kopfes hervor, überschreitet man dieselbe oder ist sie nicht erreicht, verschwindet das kranielle Geräusch. Patient hört gleichzeitig ein Pfeifen in dem linken Ohr. Rote Blutkörperchen 4740000, weisse Blutkörperchen 10000, Hämoglobin 90—100 pCt.

69. E. W. E., 7jähr. Knabe. Aufg. 1. 12. 1913, entl. 14. 2. 1914. Vit. org. cordis. Am Herzen ein zischendes systolisches Geräusch überall, am stärksten an der Spitze, Geräusche längs der Karotis von derselben Natur. Ueberall am Schädel, am deutlichsten in der Gegend oberhalb und hinter dem linken Ohr, ein systolisches, pulsierendes Geräusch. Kein Ohrensausen. Rote Blutkörperchen 4170000, weisse Blutkörperchen 8000, Hämoglobin 80—90 pCt.

70. S. E. J., 30jähr. Näherin. Aufg. 11. 12. 1913, gest. 15. 1. 1914. Aneurysma. Etwas blass, an der Herzspitze ein starkes systolisches und ein schwaches diastolisches Geräusch, über der Aorta beide sehr stark. In der Fossa jugularis und hinter dem unteren Teile des rechten Musc. sternocleidomastoideus ein hühnereigrosses Aneurysma mit einem starken systolischen und einem schwachen diastolischen Geräusch, die längs der Karotiden bis zur Schädelbasis verfolgt werden können. Ueberall am Schädel deutliche Geräusche. Ihr Auftreten ist besonders merkwürdig. Nach einigen tiefen Atemzügsn hört man im ersten Augenblick beim Anhalten des Atems nichts, aber binnen kurzem tritt ein kurzes systolisches, pulsierendes Geräusch auf, das nach und nach stärker wird, und schliesslich hört man auch ein deutliches diastolisches Geräusch. Nach einer tiefen Inspiration verschwinden beide Geräusche, um bald wieder zu erscheinen. Trotz zahlreicher Untersuchungen konnten wir nie eine Abweichung von diesem zyklischen Auftreten konstatieren. Die Geräusche über den Halsgefässen werden dagegen durch die Atmung nicht beeinflusst. Subjektiv bemerkt Pat. nichts. Rote Blutkörperchen 2450000, weisse Blutkörperchen 10000, Hämoglobin 90 pCt., Blutdruck 180 mm.

Sektion: Aneurysma fusiforme art. anonymae et carotidis. — Vit. org. cordis (aortae et mitralis). — Synechia pericardii. Die Wände des Aneurysmas sind überall ungewöhnlich dünn. Die rechte Karotis zeigt in ihrem Verlauf bis zur Schädelbasis vermehrte Breite und abwechselnd spulförmige Erweiterungen und schmälere Partien; ihre Wand ist überall dünn und schlaff, die Intima glatt. Auch die linke Karotis und Subklavia deutlich dünnwandig und erweitert. Gefässe sonst ohne grössere Veränderungen. Die Gefässe der Hirnbasis sind besonders dünnwandig und durchscheinend. Nirgends im Gehirn Thrombosen.

Da in den soeben angeführten Fällen Symptome eines Hirnleidens oder einer ausgesprochenen Anämie fehlten, muss man an die Möglichkeit einer Fortleitung der Geräusche von ähnlichen, in den Halsgefässen entstandenen denken. Sicher scheint mir dieses nur in einem Falle (68) zu sein, sehr wahrscheinlich auch in einem zweiten (70), obgleich im letzteren die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Gefässveränderungen innerhalb des Schädels von Bedeutung für das Auftreten der Geräusche gewesen sind. Endlich muss auch an die Fortleitung der Geräusche in den Fällen 65, 69 und 66 gedacht werden; in den beiden ersten hörten wir ein systolisches Geräusch längs der ganzen Karotis, im letzten ein starkes, pulsierendes Geräusch über der Struma. In Fall 67 war dagegen der Unterschied in der Stärke der Hals- und



Schädelgeräusche zu gross, um eine solche Annahme wahrscheinlich zu machen; die Sektion gab inzwischen keine Aufklärung über dessen Ursache.

Die Geräusche waren meistens den bei intrakraniellen Leiden und anämischen Zuständen gehörten ähnlich. Nur in 2 Fällen boten sie einen abweichenden Typus dar, der in beiden für uns vereinzelt dasteht. Oppenheim erwähnt allerdings, dass die Schädelgeräusche einen eigentümlichen, pfeifenden Charakter haben können, meiner Erfahrung nach kommt derselbe aber nur selten vor, da ich bisher nur in einem Fall (68) denselben habe konstatieren können. Noch eigentümlicher ist das Verhalten des Schädelgeräusches im Fall 70. Dasselbe ist sowohl in betreff des gleichzeitigen Auftretens eines systolisch-diastolischen Geräusches als dessen Verschwinden durch tiefe Inspirationen völlig vereinzelt, da ich sonst nie einen Einfluss der Atmung auf die Schädelgeräusche habe konstatieren können. Vielleicht ist die Erklärung des letzteren Falles in der Beschaffenheit der Gefässe zu suchen.

Die angeführte Kasuistik zeigt, dass kranielle Geräusche bei sehr verschiedenartigen Leiden auftreten können. Grössere diagnostische Bedeutung dürfte man ihnen deshalb kaum zuerkennen können; in der grossen Mehrzahl der Fälle dürfte doch ihr Auftreten für das Vorhandensein einer hochgradigen Anämie sprechen. Hierdurch wird ihre diagnostische Bedeutung gegenüber einem intrakraniellen Leiden noch mehr eingeschränkt; es ist nämlich keineswegs undenkbar, dass ein Geräusch diesfalls nur Folge einer gleichzeitig vorhandenen Anämie ist, und man muss deshalb, bevor man ein Schädelgeräusch mit einem intrakraniellen Leiden in Verbindung setzt, die Gegenwart einer solchen Anämie ausschliessen.

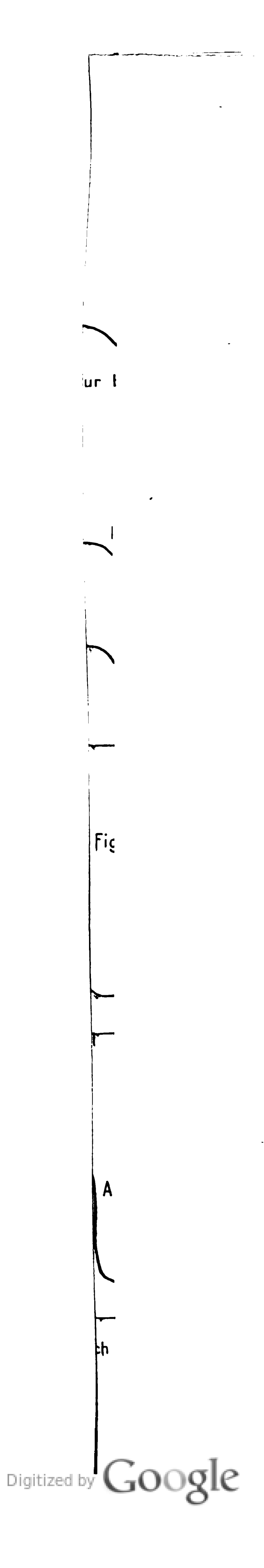
In prognostischer Hinsicht dürfte dagegen das Auftreten oder Verschwinden eines Schädelgeräusches, wenigstens bei anämischen Zuständen, eine gewisse Bedeutung haben. Wir haben konstatieren können, wie bei zunehmender Anämie ein Geräusch auftreten kann, bei Besserung dasselbe wiederum verschwindet, und die Blutuntersuchungen haben gezeigt, dass diesen Variationen Veränderungen im Blutbilde entsprechen. In dem Verhalten der Schädelgeräusche haben wir deshalb ein Symptom, das auch ohne die nicht immer mögliche Blutuntersuchung zeigt, dass eine ernste Anämie in Entwicklung begriffen ist oder besser wird. Allerdings deutet oft genug schon das Aussehen der Patienten dieses an, aber recht oft findet man doch, wie wenig dasselbe dem Blutbilde entspricht. Man wird mehr als einmal bei der Blutuntersuchung überrascht, wie auch recht blasse Patienten relativ gute Blutwerte zeigten. Ist dagegen ein Schädelgeräusch vorhanden, so ist die Wahrscheinlichkeit einer ernsten Anämie sehr gross; verschwindet es, deutet dieses ziemlich sicher eine Besserung des Zustandes an, da in keinem der Fälle, die wir Gelegenheit gehabt zu untersuchen, solchenfalls eine Vermehrung der Blutbestandteile fehlte.

Zusammenfassung.

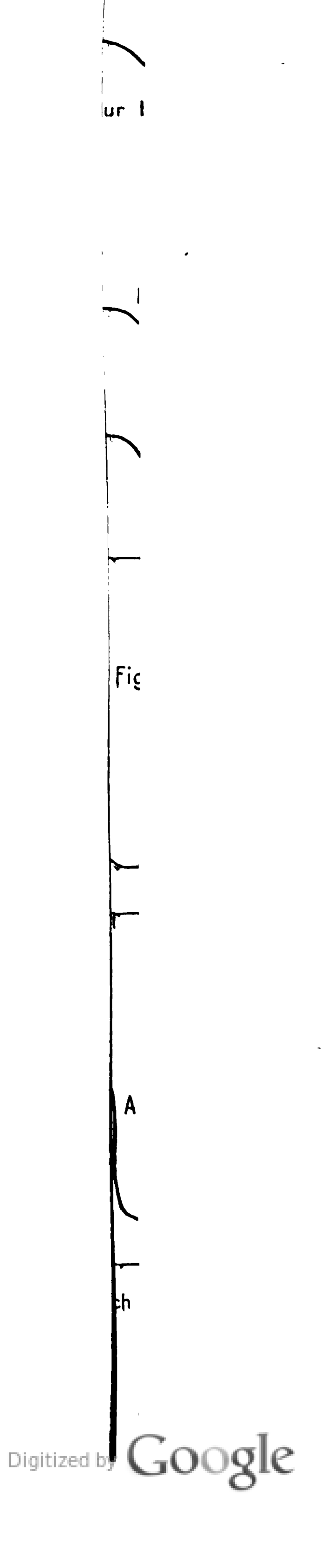
1. In relativ seltenen Fällen kann man bei einem intrakraniellen Leiden ein Schädelgeräusch hören.
2. Dasselbe hat solchenfalls weder eine allgemein- noch lokal-diagnostische Bedeutung, da es bei den verschiedenartigsten Prozessen innerhalb des Schädels, unabhängig von deren Lokalisation, auftreten kann.
3. Weit häufiger sind bei Erwachsenen Schädelgeräusche bei anämischen Zuständen.
4. Bei solchen treten die Geräusche gewöhnlich auf, wenn die Zahl der roten Blutkörperchen geringer als 2 500 000 ist und die Hämoglobinmenge bis 40 pCt. gesunken ist.
5. Die Hämoglobinmenge scheint grössere Bedeutung für das Auftreten eines Schädelgeräusches als die Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen zu haben.
6. Die anämischen Schädelgeräusche sind oft am stärksten in den Schläfen- und Ohrgegenden, manchmal hört man sie ausschliesslich hier.
7. Dieselben entstehen innerhalb des Schädels, am wahrscheinlichsten in der Karotis.
8. In einzelnen Fällen, in denen weder eine hochgradige Anämie noch eine intrakranielle Läsion vorhanden ist, kann man Geräusche zu hören bekommen, die von den Halsgefässen fortgeleitet sind.
9. Eine intrakranielles Leiden als Ursache eines Schädelgeräusches darf man erst annehmen, wenn man das Vorhandensein einer gleichzeitigen Anämie ausgeschlossen hat.
10. In prognostischer Hinsicht deutet die Gegenwart eines Schädelgeräusches das Vorhandensein einer ernsten Anämie an, das Verschwinden desselben zeigt mit ziemlicher Sicherheit, dass eine Besserung eingetreten ist.

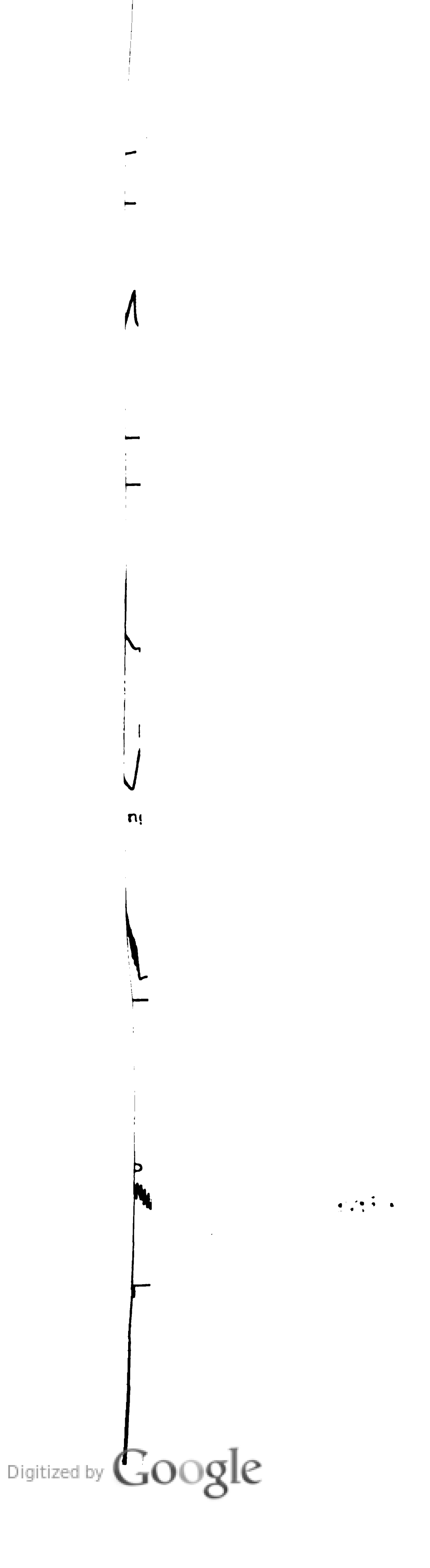


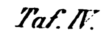
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

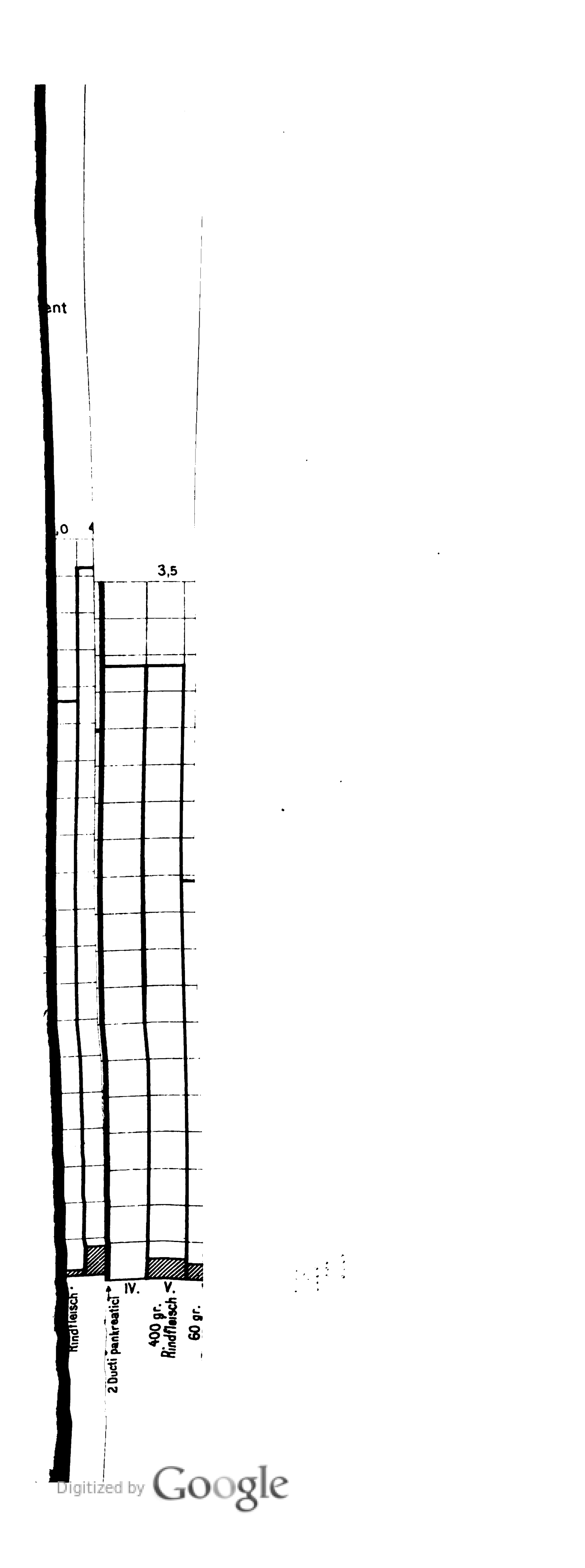


Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

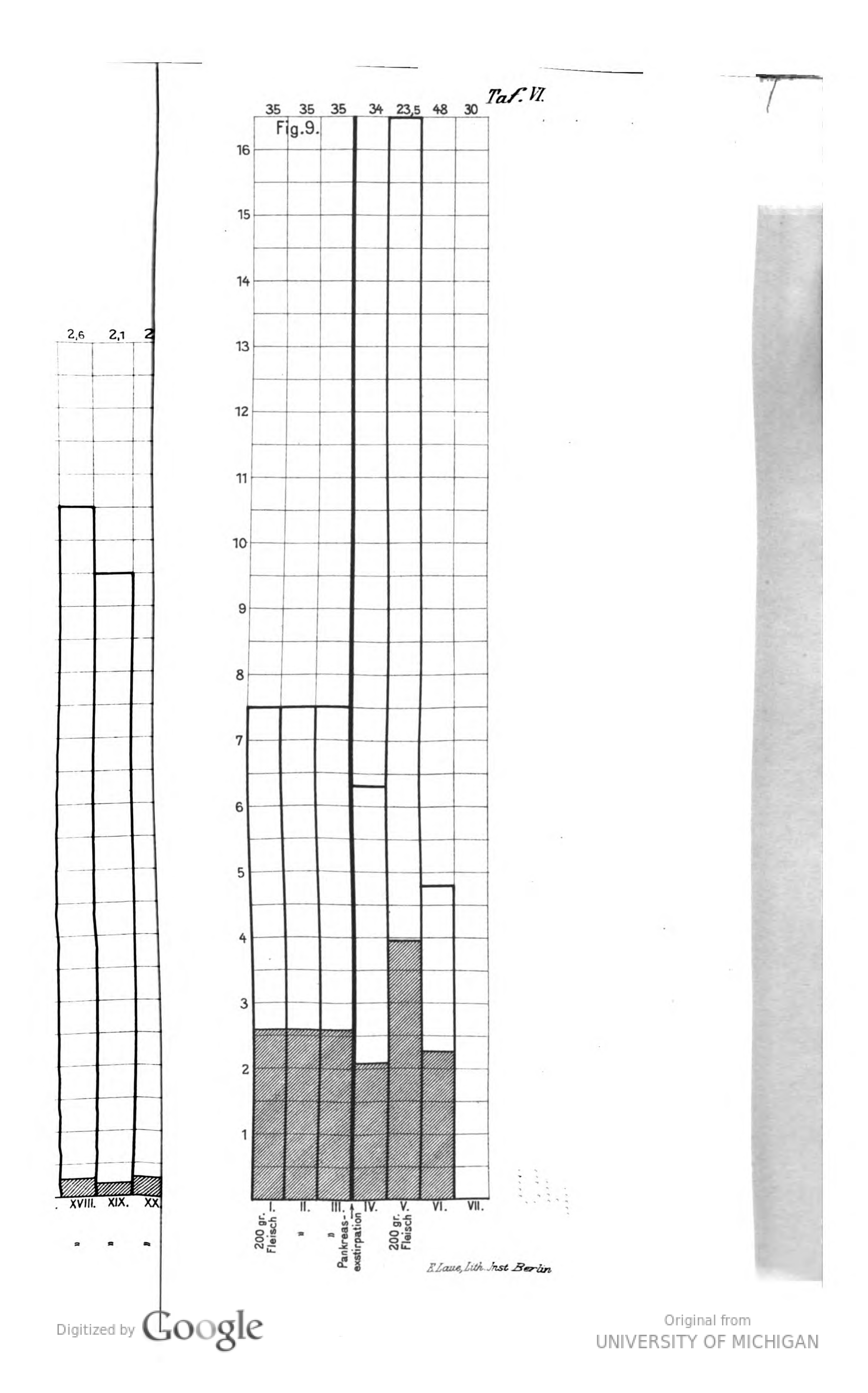








ent
,0
3,5
IV.
V.
Rindfleisch
2 Ducti pankreatici
400 gr.
Rindfleisch
60 gr.


Taf. VI.
Fig. 9.
35
35
35
34
23,5
48
30
2,6
2,1
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
XVIII.
XIX.
I.
II.
III.
IV.
V.
VI.
VII.
200 gr. Fleisch
Pankreas-exstirpation
200 gr. Fleisch
E. Laue, Lith. Inst. Berlin

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

DR. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

DR. A. GOLDSCHEIDER,
ord. Hon.-Professor,
Direktor des poliklinischen Instituts

DR. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

DR. W. VON LEUBE,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

DR. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

DR. A. VON STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

DR. R. STÄHELIN,
Professor der med. Klinik
in Basel.

DR. C. VON NOORDEN,
Professor in Frankfurt a. M.,

DR. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

Achtzigster Band. Fünftes und Sechstes Heft.
(Schluss des Bandes.)
Mit 2 Tafeln, 2 Textfiguren und 13 Kurven im Text.

BERLIN 1914.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW., UNTER DEN LINDEN 68.



Verlag von **August Hirschwald** in Berlin.





JAHRESBERICHT

ÜBER DIE

LEISTUNGEN UND FORTSCHRITTE

IN DER

GESAMTEN MEDIZIN.

(FORTSETZUNG VON **VIRCHOWS** JAHRESBERICHT.)

UNTER MITWIRKUNG ZAHLREICHER GELEHRTEN

HERAUSGEGEBEN VON

W. WALDEYER UND C. POSNER.

Jeder Jahrgang besteht aus 2 Bänden (in 6 Abteilungen) und kostet **46 M.**

Der Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin soll dem Arzte dienen, der sich auf der Höhe der neuzeitlichen Errungenschaften halten will; alle theoretischen wie praktischen Fächer sind in ihm gleichmässig vertreten — neu sich entwickelnde Spezialzweige ihrer wachsenden Bedeutung gemäss berücksichtigt.

Er gibt eine möglichst vollständige Zusammenstellung der Literatur des letzten Jahres, welche eigener Arbeit die Wege weist; er bespricht, dank der Mitwirkung hervorragender Fachmänner, in kritischer Sichtung alle wesentlichen Fortschritte und Errungenschaften.

Seit vielen Jahren als unentbehrliches Hülfsmittel bewährt, wird der Jahresbericht auch in Zukunft bemüht bleiben, gegenüber der stets wachsenden Zersplitterung den Blick auf das Ganze zu richten und die Einheit medizinischer Wissenschaft und Praxis zu repräsentieren.



Inseratenbeilage zur Zeitschrift für klinische Medizin. 80. Band. Heft 5 und 6.
Karl Lohner, Berlin SW. 11.



Inseratenbeilage zur **Zeitschrift für klinische Medizin.** 80. Band Heft 5 und 6.
Karl Lohner, Berlin SW. 11.



Inhalt.

Seite

Die **Zeitschrift für klinische Medizin** erscheint in zwanglosen Heften, von denen sechs einen Band bilden. Der Preis des vollständigen Bandes ist 16 M.

Einsendungen werden an Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. W. His in Berlin (NW., Alexanderufer 1) direkt oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.




UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 07402 8393




Digitized by Google

